



Polyesteramides dérivés de la ϵ - caprolactone et d'acides aminés naturels

Abdoulkader Ali Mohamed

► To cite this version:

Abdoulkader Ali Mohamed. Polyesteramides dérivés de la ϵ - caprolactone et d'acides aminés naturels. Matériaux. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI; Université de Sfax. Faculté des sciences, 2014. Français. NNT : 2014PA066114 . tel-01168499

HAL Id: tel-01168499

<https://theses.hal.science/tel-01168499>

Submitted on 26 Jun 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE ET UNIVERSITÉ DE SFAX

THESE DE DOCTORAT

Spécialité

Chimie Organique-Physique
et
Physique et Chimie des Matériaux (ED 397)

Présentée par

Mr Abdoukader Ali Mohamed

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE SFAX ET DE L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Polyesteramides dérivés de la caprolactone
et d'acides aminés naturels

Présentée et soutenue publiquement le 24 juin 2014

Devant un jury composé de :

| | | |
|---------------------------------|--|--------------|
| M. Sami BOUFI | Professeur à l'Université de Sfax | Président |
| M. Hatem MAJDOUB | Maitre de Conférences à l'Université de Monastir | Rapporteur |
| M. Mohamed TAHA | Professeur à l'Université de Saint-Etienne | Rapporteur |
| M ^{me} Taïcir BEN AYED | Professeur à l'Université de Carthage-INSAT | Examineur |
| M. Rachid EL GHARBI | Professeur à l'Université de Sfax | Co-Directeur |
| M. Alain FRADET | Professeur à l'UPMC - Paris | Co-Directeur |

JE DÉDIE CETTE THÈSE...

À MES PARENTS,

À MES FRÈRES ET SŒURS

*En signe de reconnaissance et de
profonde gratitude pour leur
dévouement et les sacrifices qu'ils
ont consentis pour moi.*

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé en collaboration entre le Laboratoire de Chimie des Polymères de l'Université Pierre et Marie-Curie - Paris 6 -France, et le Laboratoire de Chimie Appliquée de la Faculté des Sciences de Sfax - Tunisie, sous la co-direction de M. Alain FRADET, Professeur à l'Université Pierre et Marie-Curie - Paris 6 et M. Rachid EL GHARBI, Professeur à la Faculté des Sciences de Sfax.

Il n'aurait pas été possible sans le soutien financier du Président de la République de Djibouti, son excellence M. Ismaël OMAR, à qui j'ai l'honneur de présenter mes très sincères remerciements.

Je tiens ensuite à exprimer toute ma reconnaissance à M. le Professeur Alain FRADET, co-directeur de ce travail de thèse, pour la confiance qu'il m'a accordée en me permettant de vivre cette expérience passionnante. Ses nombreuses suggestions et remarques ainsi que ses fructueuses discussions et sa serviabilité constante me seront inoubliables.

J'adresse également mes profonds et sincères remerciements à M. Rachid EL GHARBI, mon autre co-directeur de thèse, pour son encadrement, sa confiance et l'autonomie qu'il m'a accordée.

Je tiens à adresser mes sincères remerciements à M. Sami BOUFI, Professeur à la Faculté des Sciences de Sfax, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider ce jury.

Il m'est également agréable de remercier M. Mohamed TAHA, Professeur à l'Université de Saint-Etienne, pour avoir accepté de porter un jugement sur mon travail.

Mes remerciements vont également à M. Hatem MAJDOUB, Maître de Conférences à la Faculté des Sciences de Monastir pour avoir accepté de rapporter ce travail.

Que M^{me} Taïcir BEN AYED, Professeur à l'Université de Carthage-INSAT, veuille trouver ici l'expression de mes sincères remerciements pour avoir accepté d'examiner ce travail.

M. Slim SALHI, Maître Assistant à la Faculté des Sciences de Sfax, m'a suivi de très près tout au long de la réalisation de ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements pour sa contribution à cette thèse. Son soutien, ses encouragements et ses précieux conseils me seront inoubliables.

Je ne saurais oublier la gentillesse de M^{me} Souhir ABID, Professeur à la Faculté des Sciences de Sfax. Qu'elle trouve ici l'expression de mes sincères remerciements pour les discussions fructueuses que j'ai eues avec elle.

Je remercie l'ensemble de mes camarades du Laboratoire de Chimie des Polymères de l'Université Pierre et Marie-Curie ainsi que ceux du Laboratoire de Chimie Appliquée de la Faculté des Sciences de Sfax, pour l'ambiance de travail très agréable, leur sympathie et leur soutien. Je tiens particulièrement à remercier Shaodong ZHANG et Linh DUONG pour leur aide amicale.

Je n'oublie pas l'ensemble des étudiants Djiboutiens en Tunisie et en France. Merci à tous pour avoir su maintenir une bonne ambiance dans toutes les situations.

Polyesteramides dérivés de la caprolactone et d'acides aminés naturels

SOMMAIRE

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCTION GENERALE..... | 1 |
| CHAPITRE I – ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE : Polyesteramides dérivés d'acides aminés et/ou d'ε-caprolactone..... | 5 |
| I. Polyesteramides alternés dérivés d'acides aminés et/ou d'ε-caprolactone | 5 |
| I.1. Polyesteramides alternés dérivés d'acides aminés, de diols et de diacides | 5 |
| I.2. Polyesteramides alternés dérivant d'α-aminoacides et d'α-hydroxyacides | 10 |
| II. Polyesteramides à blocs dérivés d'acides aminés et/ou d'ε-caprolactone | 15 |
| II.1. Polymérisation par ouverture de cycle de l'ε-caprolactone en présence d'un pré-polymère fonctionnel | 15 |
| II.2. Polymérisation de N-carboxy anhydrides d'α-aminoacides en présence de PCL fonctionnels | 17 |
| II.3. Synthèse de polyesteramides à blocs PCL-Polyamide | 22 |
| III. Polyesteramides statistiques dérivés d'acides aminés et/ou d'ε-caprolactone | 23 |
| III.1. Copolymérisation de dérivés de la morpholine-2,5-dione avec des esters cycliques.. | 23 |
| III.2. Polycondensation directe d'aminoacides avec des hydroxyacides ou l'ε-caprolactone | 26 |
| III.3. Polycondensation de mélanges ε-caprolactone/lactames ou ε-capro-lactone /diamine/ diacide / diol | 28 |
| Conclusion et objectif de notre travail..... | 31 |
| Références bibliographiques..... | 32 |

| | |
|--|-----------|
| CHAPITRE II : Polyesteramides statistiques dérivés de l'ϵ-caprolactone et de la β-alanine..... | 35 |
| I. Introduction..... | 35 |
| II. Etude sur un système modèle équimolaire ϵ -caprolactone/ β -alanine..... | 38 |
| II.1. Méthode de synthèse..... | 38 |
| II.2. Caractérisation du mélange obtenu en fin de la première phase..... | 39 |
| II.3. Caractérisation structurale du polyesteramide obtenu en fin de la troisième phase | 41 |
| II.4. Mécanismes..... | 50 |
| II.5. Composition et masses molaires du PCBS-50/50..... | 52 |
| III- Généralisation de la méthode de synthèse | 54 |
| III.1. Analyse par CES..... | 55 |
| III.2. Analyse par IRTF | 56 |
| III.3. Analyse par RMN ^1H | 57 |
| IV. Analyses thermiques et mécaniques..... | 60 |
| IV.1. Analyse thermique..... | 60 |
| IV.2. Comportement mécanique..... | 62 |
| Conclusion..... | 64 |
| Références bibliographiques | 65 |

| | |
|--|-----------|
| CHAPITRE III : Polyesteramides statistiques dérivés de l'ϵ-caprolactone et de la glycine..... | 67 |
| I. Généralités sur la glycine et son utilisation dans la synthèse de polyesteramides..... | 67 |
| II. Polycondensation de mélanges glycine/ ϵ -caprolactone..... | 72 |
| II.1. Essais préliminaires..... | 72 |
| II.2. Optimisation de la polycondensation..... | 74 |
| III. Caractérisation spectroscopique..... | 75 |
| III.1. Caractérisation des oligomères par RMN ^1H | 75 |

| | |
|--|-----------|
| III.2. Caractérisation RMN du PCGS-70/30 final..... | 78 |
| III.3. Composition et masses molaires..... | 83 |
| III.4. Analyse par IRTF..... | 85 |
| IV. Généralisation de la méthode de synthèse..... | 86 |
| IV.1. Analyse par CES..... | 86 |
| IV.2. Analyse par IRTF..... | 87 |
| IV.3. Analyse par RMN ^1H | 88 |
| V. Propriétés thermiques et mécaniques..... | 91 |
| V.1. Analyses thermiques..... | 91 |
| V.2. Propriétés mécaniques des polyesteramides par essais de traction..... | 93 |
| Conclusion..... | 95 |
| Références bibliographiques..... | 96 |

CHAPITRE IV : Polyesteramide alterné poly(ϵ -caprolactone- β -alanine)....97

| | |
|--|-----|
| I. Etude sur des systèmes modèles..... | 98 |
| I.1. Système DA/CL..... | 98 |
| I.2. Systèmes DO/CL et AD/CL..... | 100 |
| I.3. Système DO/AD/CL..... | 101 |
| I.4. Systèmes DA/AD/CL et DA/DO/CL..... | 102 |
| II. Etude de la première phase..... | 104 |
| II.1. Essais préliminaires..... | 105 |
| II.2. Essais de condensation en milieu basique..... | 106 |
| III. Polycondensation du produit de la première phase..... | 113 |
| III.1. Analyse par RMN ^1H | 114 |
| III.2. Analyse par RMN ^{13}C | 115 |
| III.3. Composition et microstructure..... | 118 |
| III.4. Masses molaires..... | 119 |

| | |
|---|------------|
| III.5. Analyse par IRTF..... | 120 |
| III.6. Propriétés thermiques et mécaniques du PCBA-50/50..... | 121 |
| Conclusion..... | 123 |
| Références bibliographiques..... | 124 |

CHAPITRE V : Polyesteramides alternés poly(ϵ -caprolactone-acides α -aminés naturels)125

| | |
|--|------------|
| I. Synthèse et caractérisation de polyesteramides alternés dérivés de la glycine et de l' α -alanine..... | 126 |
| I.1. Conditions de synthèse..... | 126 |
| I.2. Masses molaires des polyesteramides..... | 129 |
| I.3. Analyse par RMN..... | 130 |
| I.4. Analyse par IRTF..... | 146 |
| I.5. Analyse thermique des polyesteramides..... | 146 |
| II. Comportement mécaniques en traction des polyesteramides quasi-alternés..... | 148 |
| Conclusion..... | 150 |
| Références bibliographiques..... | 150 |
| CONCLUSION GENERALE..... | 151 |
| Partie expérimentale..... | 155 |
| ANNEXES..... | 163 |

Liste des abréviations

α -Ala Et : Ester éthylique de l' α -L-alanine
 β -Ala : β -alanine
 β -Ala-Et : ester éthylique de la β -alanine
 β -Ala-Me : Ester méthylique de la β -alanine
 σ_r : Contrainte à la rupture
 ϵ_r : Allongement à la rupture
AD : Acide dodécanoïque
ATFA : Anhydride trifluoroacétique
ATG : Analyse thermogravimétrique
BOC : Tert-butyloxycarbonyle
CES : Chromatographie d'exclusion stérique
CL : ϵ -caprolactone
CLa : ϵ -caprolactame
Cys : Cystéine
DA : Dodécylamine
DAS : 1,4 : 3,6- dianhydrosorbitol
DMA : Diméthyle amide
DMF : diméthylformamide
DO : Dodécan-1-ol
DP_n : Degré de polymérisation moyen en nombre
DSC : Differential Scanning Calorimetry
E : Module d'Young
Fmoc : fluorenylméthoxycarbonyle
Glc : acide glycolique
Gly Et : Ester éthylique de la glycine
HMBC : Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC : Heteronuclear single quantum coherence
IRTF : Infrarouge à transformer de fourrier
La : Laurolactame
MBzl : méthoxybenzyle

MD : Morpholine-2,5-dione

\overline{M}_n : Masse molaire moyenne en nombre

\overline{M}_w : Masse molaire moyenne en poids

NCA : N-carboxy anhydride

PBT : Poly(téréphtalate de butylène)

PCL : Poly(ϵ -caprolactone)

PCL-diOH : Poly(ϵ -caprolactone) à terminaisons OH

PCBA : Poly(ϵ -caprolactone- β -alanine) alterné

PCBS : Poly(ϵ -caprolactone- β -alanine) statistique

PCGA : Poly(ϵ -caprolactone-glycine) alterné

PCGS : Poly(ϵ -caprolactone-glycine) alterné

PCAA : Poly(ϵ -caprolactone- α -alanine) alterné

PDP : Polydepsipeptide

PEA : Polyesteramide

PEA-diNH₂ : Polyesteramide à terminaisons NH₂

PEO : Poly (oxyde d'éthylène)

PET : Poly(téréphtalate d'éthylène)

PMMA : Poly(méthacrylate de méthyle)

PPO : Poly (oxyde de propylène)

R : Degré de randomisation

R_m : Contrainte maximale

RMN : Résonnance magnétique nucléaire

ROP : Ring opening polymerization

TBD : 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène

T_f = T_m : Température de fusion

T_g : Température de transition vitreuse

THF : Tétrahydrofurane

INTRODUCTION GENERALE

Les polyamides présentent des propriétés mécaniques et thermomécaniques qui les classent dans la catégorie des polymères techniques et permettent des applications dans des domaines comme les fibres textiles, les films ou les pièces structurales tridimensionnelles. Cependant, ces polymères ne sont pas biodégradables et, à l'exception du polyamide-11, ne sont pas non plus issus de la biomasse. Les polyamides dérivés d'acides aminés naturels pourraient être une alternative à ces polyamides industriels, mais leur synthèse fait généralement appel à la polymérisation par ouverture de cycle de N-carboxyanhydride obtenus par réaction du phosgène sur les acides α -aminés. Cette méthode de synthèse est coûteuse et réserve les oligomères et les polymères obtenus par cette méthode à des applications dans le domaine biomédical. D'autre part, les propriétés de ces polymères, notamment leur dégradation à la fusion, ne permettent pas d'envisager une mise en œuvre dans les conditions utilisées pour les thermoplastiques techniques usuels.

D'un autre côté, les polyesters dérivés d'hydroxyacides ou de diacides et diols biosourcés sont bien connus et largement utilisés comme matériaux polymères biodégradables. Cependant, leurs caractéristiques thermiques et thermomécaniques les cantonnent aux domaines d'applications du PEBD et ne permettent pas de les utiliser comme polymères techniques.

L'utilisation des polyesteramides issus de monomères naturels pouvant combiner les propriétés des polyesters (dégradabilité, facilité de mise en œuvre) avec celle des polyamides (bonne résistance mécanique, température de fusion élevée) apparaît donc à priori intéressante.

Il existe des polyesteramides naturels qui sont en fait des polypeptides dans lesquels une partie des fonctions amide est remplacée par des fonctions ester. Ces polyesteramides, appelés polydepsipeptides, sont présents dans certaines espèces de microorganismes et ont été étudiés comme biomatériaux potentiels dans le domaine biomédical, par exemple pour des

implants biodégradables à activité thérapeutique. La synthèse des polydepsipeptides est assez délicate et fait appel soit à la polymérisation de 2,5-morpholinediones qu'il faut synthétiser au préalable, soit à des synthèses en plusieurs étapes en solution comprenant des protections-déprotections d'acides aminés et des réactions avec des esters activés, esters de p-nitrophényle ou de pentachlorophényle. Ces méthodes sont peu envisageables dans le cadre de polymères techniques.

Notre laboratoire travaille depuis quelques années sur la synthèse de polyesters et de polyamides biosourcés et sur les réactions d'échange se produisant dans ces polymères. Ces travaux ont mis en évidence la grande différence de réactivité entre les réactions d'échange amine-ester d'une part et hydroxy-amide ou carboxy-amide d'autre part. Il apparaît particulièrement intéressant de mettre à profit cette différence de réactivité pour préparer des polyesteramides biodégradables et/ou biosourcés : la réaction amine-ester entre esters cycliques et acides aminés ou leurs dérivés permet de former très rapidement les liaisons amide, qui ne sont plus affectées par la réaction ultérieure de polyestérification entre groupes alcool formés et groupes carboxy résiduels. Cette méthode de synthèse doit permettre d'obtenir, selon les conditions expérimentales et les réactifs, des polyesteramides alternés ou statistiques.

Notre travail a donc été consacré à l'étude de la synthèse de nouveaux polyesteramides alternés ou statistiques biosourcés et/ou biodégradables par une réaction d'ouverture de cycle par échange amine-ester suivie d'une polyestérification, en utilisant une méthode économique et éco-compatible "two steps/one pot". Les propriétés thermiques, thermomécaniques et mécaniques des polyesteramides synthétisés ont également été étudiées.

Le premier chapitre de ce mémoire est une mise au point bibliographique sur les principales méthodes de préparation et les principaux domaines d'utilisation des polyesteramides aliphatiques issus d'acides aminés et les polyesteramides issus de la poly(ϵ -caprolactone).

Les chapitres II et III présentent respectivement la synthèse et à la caractérisation d'une nouvelle famille de polyesteramides statistiques (PEAs) par polycondensation en masse de l' ϵ -caprolactone et de la β -alanine d'une part et de l' ϵ -caprolactone et de la glycine d'autre part. La caractérisation spectroscopique de ces matériaux a été réalisée par RMN et infrarouge. Les masses molaires moyennes en nombre ainsi que les indices de polymolécularité ont été évaluées par CES. Leur comportement thermique ainsi que leur comportement mécanique ont été également étudiés.

Dans le quatrième chapitre nous décrivons la mise au point d'une méthode de synthèse permettant d'accéder à une nouvelle catégorie de PEAs, les PEAs alternés, ou plutôt quasi-alternés. Nous examinons dans ce chapitre les possibilités de transformation d'un système équimolaire d' ϵ -caprolactone et de chlorure d'un ester de la β -alanine en PEA alterné par inhibition de l'homopolymérisation de la CL. Nous étudions dans la première partie de ce chapitre la réactivité du cycle caprolactone vis-à-vis des fonctions COOH, NH₂ et OH, avant de développer une étude systématique permettant d'accéder au PEA "quasi-alterné" recherché. Les propriétés thermiques et mécaniques de ce polyesteramide ont également été évaluées.

Le chapitre cinq est consacré à l'étude des possibilités d'application de la méthode de synthèse décrite au chapitre précédent à des acides α -aminés naturels (glycine et α -alanine), permettant d'envisager son extension à d'autres acides aminés naturels.

Nous terminons ce mémoire par une conclusion générale et une discussion sur les ouvertures possibles que ce travail laisse entrevoir.

CHAPITRE I - ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Polyesteramides dérivés d'acides aminés et/ou d' ϵ -caprolactone

Avant d'entreprendre nos recherches nous avons mené une étude bibliographique détaillée, d'une part sur les polyesteramides aliphatiques préparés à partir d'acides aminés et d'autre part sur la poly(ϵ -caprolactone) (PCL) et les polyesteramides préparés à partir de PCL. Cette étude bibliographique est présentée dans ce chapitre.

I. Polyesteramides alternés dérivés d'acides aminés et/ou d' ϵ -caprolactone

Les principales méthodes utilisées dans l'élaboration de ce genre de matériaux sont basées sur la polycondensation de deux types de systèmes de monomères (diacide/diol/acide aminé) ou (hydroxyacide/acide aminé). Dans ce dernier cas la quasi-totalité des travaux rapporte la polycondensation des α -hydroxyacides avec des α -aminoacides pour aboutir à une classe particulière de polyesteramides appelés polydepsipeptides très recherchés dans le domaine biomédical. Cependant nous n'avons relevé dans notre recherche bibliographique aucune référence traitant l'utilisation de l' ϵ -caprolactone dans la préparation des polyesteramides alternés. De ce fait, nous rapportons dans ce qui suit uniquement les travaux qui ont été réalisés dans la synthèse des PEAs alternés dérivant des acides aminés.

I.1. Polyesteramides alternés dérivés d'acides aminés, de diols et de diacides

Les systèmes de monomères utilisés dans l'élaboration de ce type de PEAs comportent dans leur majorité les acides α -aminés (glycine, α -alanine, phénylalanine, leucine, isoleucine...) et dans un nombre limité de situations la β -alanine.

C'est à partir de 1998 que l'équipe de Puiggali ^[1-5] s'est investie dans la préparation de polyesteramides dérivant d'acides α -aminés. La méthode de synthèse proposée consiste à préparer, dans un premier temps, une bis(ester-amine) par double estérification d'un diol en le traitant par un excès d'acide α -aminé dont on réalise par la suite la polycondensation interfaciale avec un dichlorure d'acide (Figure 1).

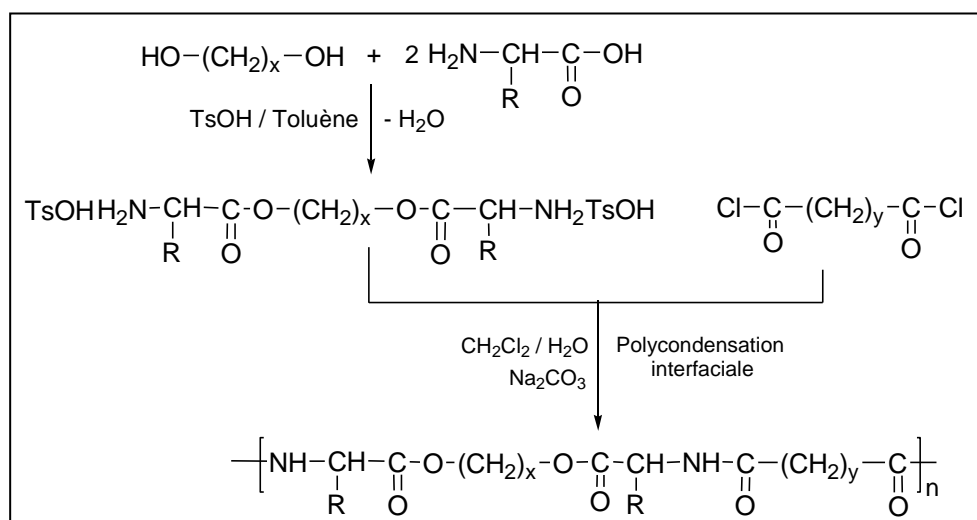


Figure 1: Synthèse de PEAs par la méthode de Puiggali et col. ^[1-5]

Cette technique permet certes d'obtenir les PEAs attendus avec des structures régulières, mais de masses molaires relativement limitées. Citons à titre d'exemple le PEA formé par réaction L-alanine/dodécane-1,12-diol/dichlorure de sébaçoyle qui présente une masse molaire moyenne en nombre de 9000 g/mol (mesurée par CES). Ce PEA présente une transition vitreuse à 0,7°C (DSC), valeur intermédiaire entre celle de l'homopolyester et celle de l'homopolyamide correspondants, et un pic de cristallisation à 22°C ^[1,2]. L'introduction d'une diamine dans le milieu réactionnel pendant la phase de polycondensation permet de diversifier les structures des PEAs et de modifier leurs propriétés thermiques (Figure 2) ^[5].

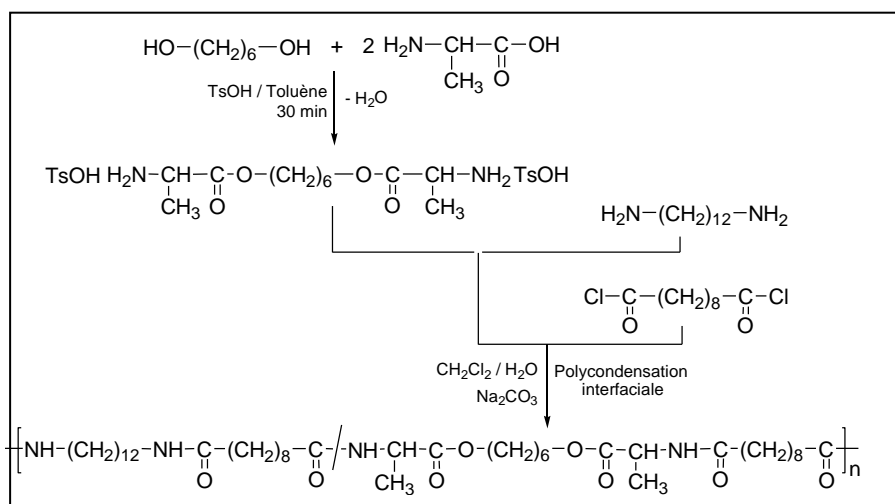


Figure 2: Synthèse de PEAs par polycondensation interfaciale d'une bis(ester amine) avec la dodécan-1,12- diamine et l'acide sébacique ^[5]

Les résultats publiés par Nagata ^[6] sur l'application de cette technique à d'autres diols et diacides associés à l' α -alanine font état, eux aussi, de masses molaires assez limitées (5000 à 11000 g/mol). Selon cet auteur, la dégradation enzymatique de ce genre de PEA est influencée par la structure L ou D de l' α -alanine utilisée. Le PEA issu de la L-alanine se dégrade beaucoup plus vite que ses homologues obtenus à partir de mélanges de L- et de D- α -alanine. Sa dégradation par hydrolyse des liaisons esters catalysée par la protéinase K montre une perte de masse de 78% après 8h d'incubation.

Les travaux, réalisés plus récemment par l'équipe de Chu ^[7-16], utilisent la même procédure que celle de Puiggali en première étape, mais la phase de polycondensation est une polyamidification en solution de la bis(ester-amine) intermédiaire par un diester de di-p-nitrophényle (Figure 3). Cette équipe a ainsi réussi à obtenir des PEAs à base de divers acides aminés (valine, leucine, isoleucine, phénylalanine, méthionine et norleucine) avec des masses molaires allant de 24000 à 167000 g/mol et une dispersité en masses molaires assez étroite ($\bar{M}_w = 1,20-1,81$). Ces copolymères sont totalement amorphes, avec des températures de transition vitreuse variant entre 11 et 59 °C.

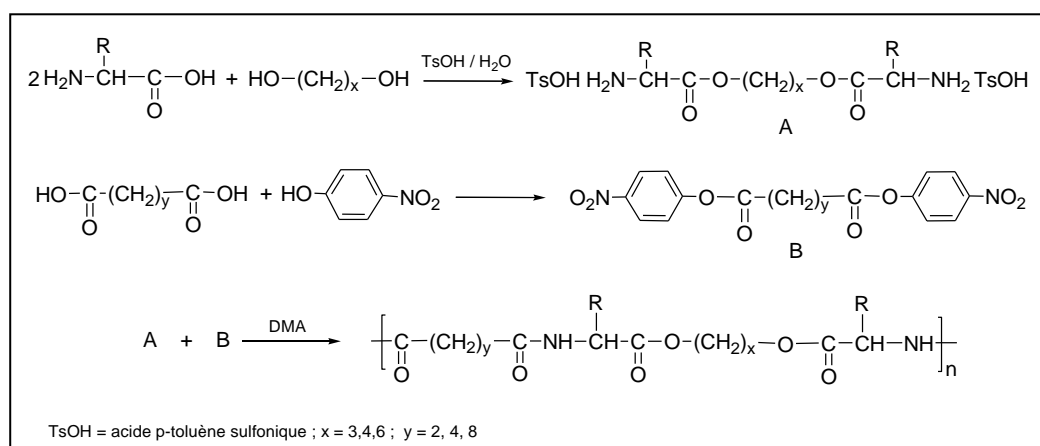


Figure 3: Synthèse de PEAs par la méthode de Chu ^[7-16]

L'équipe de Chu a également préparé des PEAs possédant une fonction éther dans la chaîne principale, en utilisant des oligooxyéthylènes comme monomères diols ^[9,11]. Ces PEAs présentent des températures de transition vitreuse relativement basses par rapport aux PEAs conventionnels.

Les applications potentielles de la plupart de ces PEAs se situent dans le domaine biomédical. A titre d'exemple, les PEAs obtenus à partir de la phénylalanine, du butan-1,4-diol et de dichlorures d'acides tels que le chlorure d'adipoyle, le chlorure de sébaçoyle ou le chlorure de fumaroyle ont servi dans la préparation de microsphères pouvant être utilisées pour le relargage contrôlé de médicaments anticancéreux ^[8].

L'utilisation de l'isosorbide (Figure 4) ^[17] ou d'un aminoalcool (Figure 5) ^[18] à la place du diol dans la synthèse de PEAs par la même méthode a été étudiée et a été également rapportée dans la littérature. Les acides aminés utilisés dans ce cas ont été la phénylalanine, la leucine, l'isoleucine et la méthionine. Des polymères de masse molaire variant entre 1000 et 27000 g/mol ont été obtenus, avec des valeurs de T_g comprises entre 61 et 102 °C. Dans le cas de l'utilisation d'éthanolamine, l'étude de la biodégradabilité par les enzymes montre que les polyesteramides dérivés de la L-phénylalanine sont hydrolysés facilement en présence de protéases (α -chymotrypsine ou subtilisine), mais pas en présence de lipases qui ne présentent ici aucune activité.

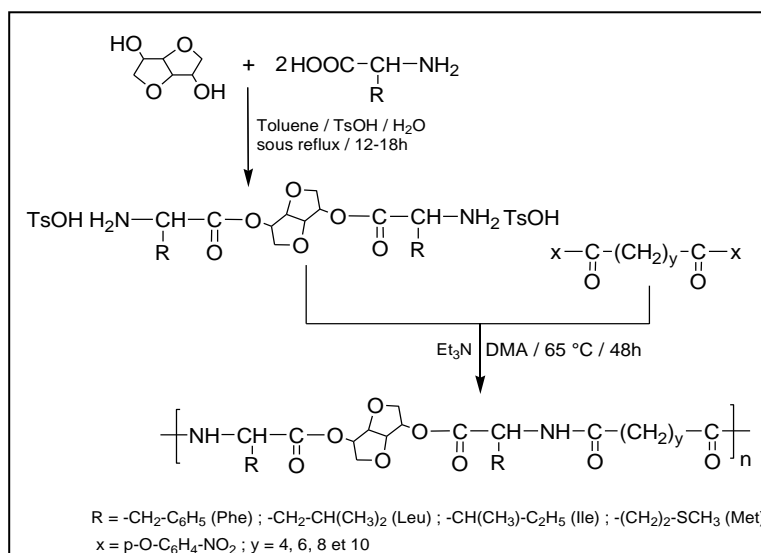


Figure 4 : Synthèse de polyesteramides par réaction d'une bis(ester amine) de de l'isosorbide ^[17]

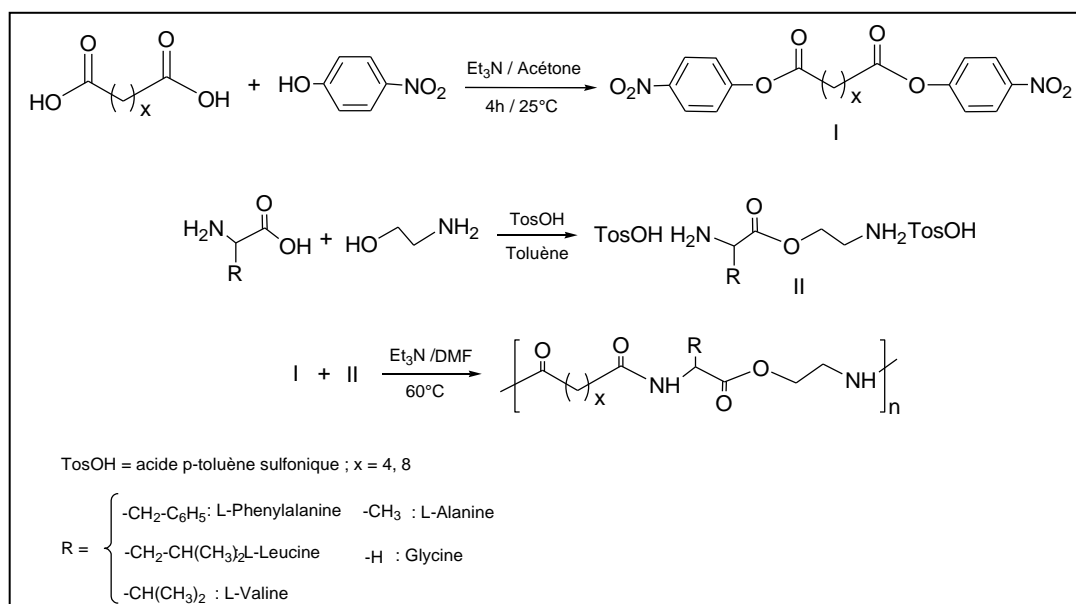


Figure 5 : Synthèse de polyesteramides par polycondensation en solution d'un p-toluène sulfonate de diamonium dérivant d'un acide aminé avec un ester de di-p-nitrophenyle ^[18]

La polycondensation d'une bis (ester amine) avec un dichlorure d'acide ou diester d'acide conduit par la technique interfaciale ou par polycondensation en solution aux PEAs de structure alternés correspondants. La polycondensation interfaciale permet l'obtention des PEAs avec des masses molaires relativement limitées tandis que la polycondensation en solution conduit aux PEAs avec des masses molaires moyennes en nombre pouvant atteindre jusqu'à 170000 g/mol. Cependant, ces méthodes font intervenir plusieurs étapes et passent par la préparation préalable d'un intermédiaire qu'il faut purifier.

I.2. Polyesteramides alternés dérivant d' α -aminoacides et d' α -hydroxyacides

I.2.1. Polycondensation linéaire entre α -aminoacide et α -hydroxyacide

La synthèse de ce genre de PEAs, communément appelés polydepsipeptides, peut se faire par la méthode générale de préparation des polypeptides. Cette méthode fait intervenir plusieurs étapes comportant des opérations d'activation et de protection des différentes fonctions. A titre d'exemple, Katakai et col.^[19,20] ont rapporté la synthèse générale des tri-, tétra- et penta-depsipeptides par une suite d'étapes comportant :

- La protection de la fonction amine de l'acide aminé par le tert-butyloxycarbonyle (Boc),
- La protection de la fonction acide de l'hydroxyacide par un groupement benzyle
- Le couplage de la fonction acide de l'acide aminé avec l'hydroxyacide par formation d'une liaison ester,
- La déprotection des fonctions amine et acide respectivement par l'acide chlorhydrique et par hydrogénation catalytique,
- Et enfin le couplage des depsipeptides par formation d'une fonction amide.

La Figure 6 illustre le schéma général de cette synthèse.

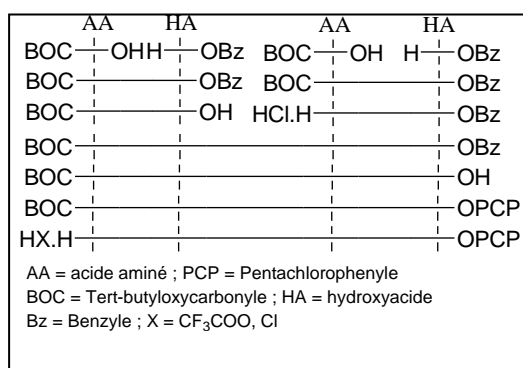


Figure 6 : voie de synthèse du tétradeptide par couplage simple d' α -aminoacides et d' α -hydroxyacides ^[19,20]

Cette méthode présente de nombreux inconvénients tels que le coût élevé des opérations réalisées lors de chaque étape, la chute de rendement d'une étape à l'autre et le temps de réaction élevé. De plus cette méthode ne peut pas être appliquée aux acides aminés trifonctionnels tels que l'acide glutamique ou la lysine car leurs groupes latéraux fonctionnels (acide et amine, respectivement) subissent la protection et la déprotection en même temps que les fonctions terminales acide et amine et peuvent induire des réactions secondaires lors de la déprotection. C'est pourquoi cette méthode n'est que très peu rapportée dans la littérature.

Une deuxième méthode, basée sur la polymérisation par ouverture du cycle de dérivés de la morpholine-2,5-dione (MD) (dimères cycliques d' α -hydroxyacides et d' α -amino acides) a ensuite été développée et reste actuellement la plus utilisée (Figure 7).

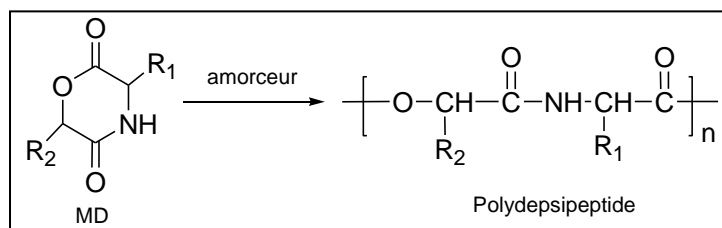


Figure 7 : Voie générale de synthèse de polydepsipeptides à partir de dérivés de la morpholine-2,5-dione (MD)

I.2.2. Homopolymérisation de dérivés de la morpholine-2,5-dione

Les dérivés de la morpholine-2,5-dione (MD) permettent l'obtention d'une gamme très variée de polydepsipeptides par substitution de leurs groupes R_1 et R_2 (Figure 7). La polymérisation est réalisée en général sans solvant, en présence d'un amorceur tel que l'octoate d'étain ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$). La ROP des dérivés de la morpholine-2,5-dione a été beaucoup rapportée dans la littérature. C'est en 1986 que Yonezawa et col.^[21] ont synthétisé pour la première fois un polydepsipeptide par ROP du 6(R,S)-isopropylmorpholine-2,5-dione (Figure 19 : $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{Isopropyl}$). Ce genre de polydepsipeptides a été ensuite synthétisé par également par Helder et col.^[22] par ROP du 6(R,S)-méthylmorpholine-2,5-dione (Figure 19 : $R_1 = \text{H}$; $R_2 = \text{CH}_3$) à une température de 130°C en présence d'octoate d'étain. Cependant les dérivées de la MD sont des monomères souvent encombrés et cela diminue leur réactivité. De ce fait, leur homopolymérisation est rendue difficile. C'est ainsi que la ROP de plusieurs 3-alkylmorpholine-2,5-diones (Figure 7 : $R_1 = \text{Alkyl}$; $R_2 = \text{H}$), étudiée Fung et Glowaky^[23], conduit en présence d'acétoacétate de zirconium, de chlorure d'étain et plus particulièrement d'octoate d'étain comme amorceur, à des polydepsipeptides présentant des valeurs de viscosité inhérente variant entre 0,61 et 0,77 dl/g. Cependant, la polymérisation de la (3S)-méthylmorpholine-2,5-dione (Figure 7 : $R_1 = \text{Me}$; $R_2 = \text{H}$) conduit à un poly (L-alanine-acide glycolique) semi-cristallin ayant une température de fusion de 232°C alors que le (3 R,S)-méthylmorpholine-2,5-dione conduit à un polymère complètement amorphe. Les polydepsipeptides synthétisés par Carpentier et col.^[24] par polymérisation par ouverture de cycle de la (3S,6S)-diméthylmorpholine-2,5-dione amorcée par des complexes d'yttrium (Figure 8) ne conduit, pour sa part, à une masse molaire moyenne en nombre de l'ordre de 55 00 g/mol qu'après 2 jours de réaction à 100°C avec un taux de conversion de 55 %.

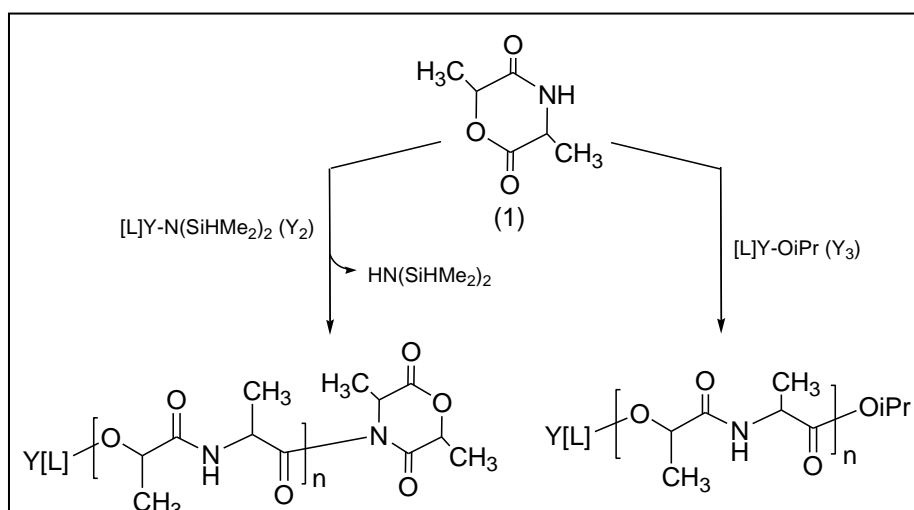


Figure 8 : Polymérisation par ouverture de cycle du 3*S*,6*S*)-diméthylmorpholine-2,5-dione (1) en présence de complexes d'yttrium ^[24]

La polymérisation par ouverture de cycle de dérivés de la morpholine-2,5-dione possédant une fonction chimique en position 3 a retenu l'attention de divers chercheurs ^[25–29]. L'utilisation d'acides α -aminés trifonctionnels tels que la L-cystéine, l'acide-L-aspartique, l'acide glutamique, la L-sérine et la L-lysine dans la synthèse de dérivés fonctionnalisés de la morpholine-2,5-dione a offert une voie à la synthèse d'une grande famille des polydepsipeptides ayant des fonctions latérales acide, amine, alcool ou thiol. Cependant, l'homopolymérisation de ces morpholine-2,5-diones substituées par une fonction chimique en position 3 se fait très difficilement à cause d'une faible affinité entre monomères de même structure. Les premières études réalisées par Ouchi et col. ^[27] sur la synthèse du poly(acide glycolique-acide aspartique), du poly(acide glycolique-L-Lysine) et du poly(acide glycolique-acide glutamique) en présence de $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ ont conduit à des masses molaires faibles (de l'ordre de 3000 g/mol) malgré une durée de polymérisation allant jusqu'à 20 h. La Figure 9 illustre le schéma de synthèse du poly(acide glycolique-acide aspartique). Parallèlement, la synthèse de polydepsipeptides comportant une fonction thiol latérale, réalisée par ces auteurs à partir de la morpholinedione protégée cyclo[Glc-Cys-(MBzl)] (Glc : acide glycolique ; Cys : Cystéine et MBzl : méthoxybenzyl) (Figure 10) ne conduit à des masses molaires élevées ($\overline{M}_n = 14000$ g/mol) qu'après une durée de 7 jours.

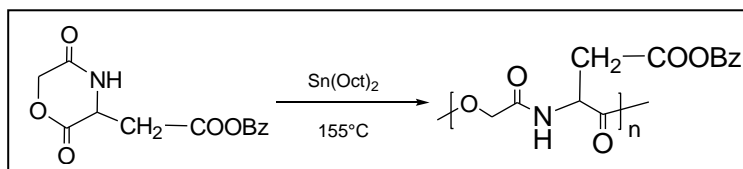


Figure 9 : Polymérisation par ouverture de cycle du cyclo(acide glycolique-acide aspartique(Bz)) initiée par l'octoate d'étain ^[27]

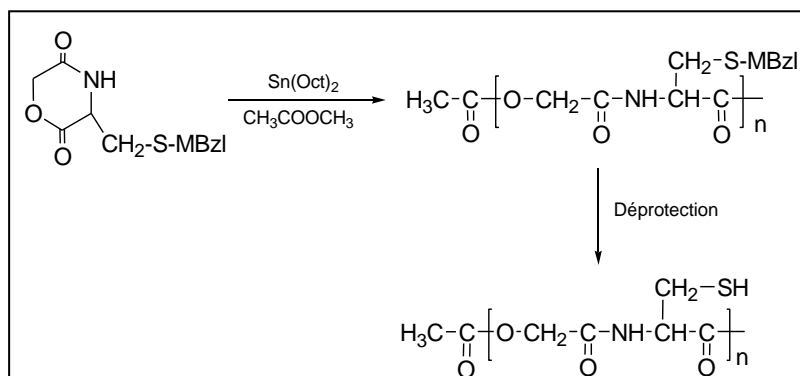


Figure 10 : Synthèse du poly(Glc-Cys) par polymérisation par ouverture de cycle du cyclo(Glc-Cys(MBzl)) ^[27]

Franz et Klok ^[30] ont décrit la synthèse de différents polydepsipeptides par polymérisation par ouverture de cycle de morpholine-2,5-diones substituées par un groupe fonctionnel en position 3 (Figures 11). L'utilisation d'un rapport molaire monomère/amorceur égal à 40 et une durée de réaction de 168 h permettent d'obtenir des masses molaires élevées ($\overline{M}_n = 16300$ g/mol; $\overline{M}_w = 42000$ g/mol) avec des conversions en monomère de l'ordre de 95%.

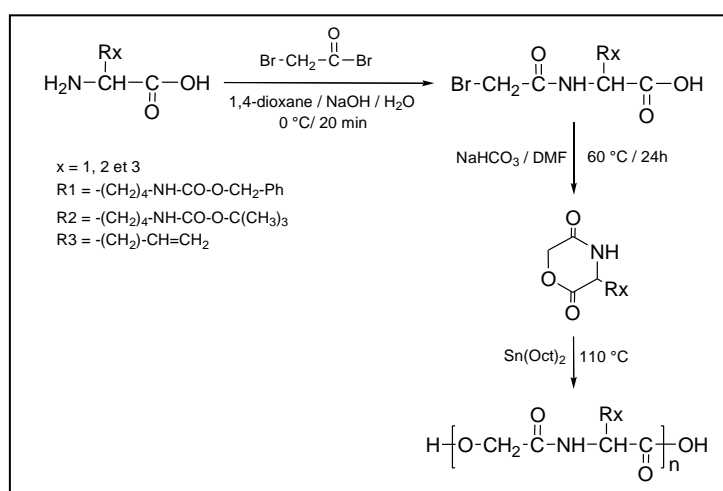


Figure 11 : Synthèse et polymérisation par ouverture de cycle de dérivés fonctionnalisés de la morpholine-2,5-dione ^[30]

Le polymère portant un groupe insaturé (R3) a pu ensuite être modifié chimiquement par des composés thiolés (Figure 12), conduisant à une série de polydepsipeptides possédant des groupes latéraux acide, amine, alcool, alkyle ou fluoroalkyle.

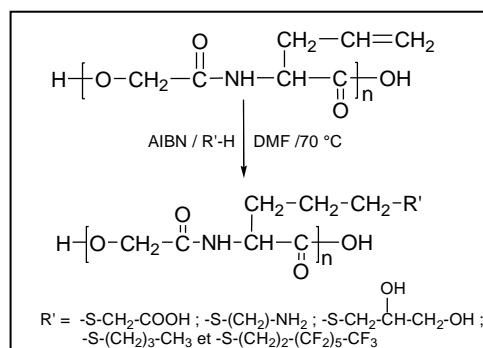


Figure 12 : Modification d'un polydepsipeptide possédant des groupes latéraux insaturés^[30]

Le même type de méthode a été utilisé par John et col.^[31] pour préparer un poly(sérine-co-acide glycolique) semi-cristallin, de masse molaire moyenne en nombre 4000 et présentant une température de fusion de 80°C (Figure 13). L'étude RMN ¹³C indique que ce polymère présente, comme attendu, une structure complètement alternée.

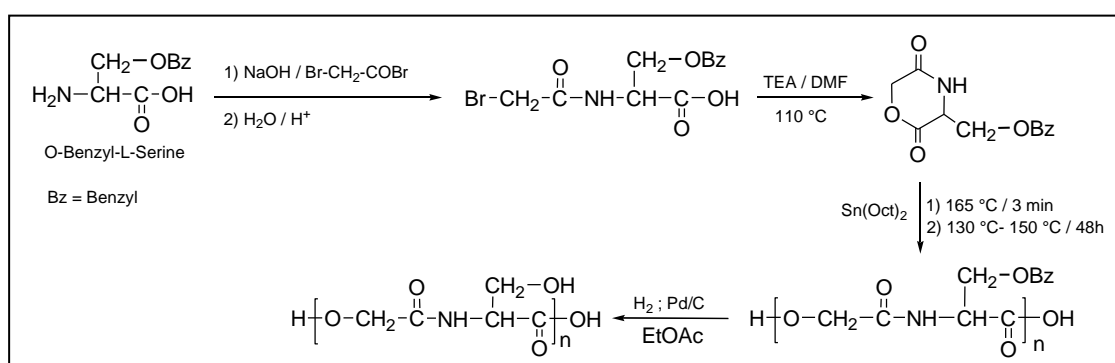


Figure 13 : Voie de synthèse du cyclo(acide glycolique-sérine(Bz))^[31]

Les polydepsipeptides sont très intéressants pour des applications dans le domaine biomédical, car il est possible de greffer des molécules de principe actif sur les groupes latéraux fonctionnels. Cependant les dérivés substitués de la morpholine-2,5-dione sont des monomères encombrés et donc difficilement polymérisables. Une méthode alternative permettant de "diluer" les groupes latéraux est d'effectuer leur copolymérisation avec des esters cycliques comme le lactide ou l' ϵ -caprolactone. Ceci conduit évidemment à des copolyesteramides présentant un caractère statistique et non plus alterné.

II. Polyesteramides à blocs dérivés d'acides aminés et/ou d' ϵ -caprolactone

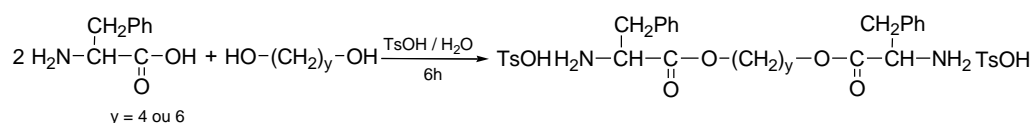
Les PEAs à blocs peuvent être obtenus par ROP de l' ϵ -caprolactone amorcée par des prépolymères fonctionnalisés ou soit par ROP des N-carboxy anhydride amorcée par des PCL fonctionnalisées. Cependant, il existe également une méthode de synthèse de PEAs à bloc par réaction entre la PCL et un polyamide en présence d'un agent de couplage.

II.1. Polymérisation par ouverture de cycle de l' ϵ -caprolactone en présence d'un prépolymère fonctionnel

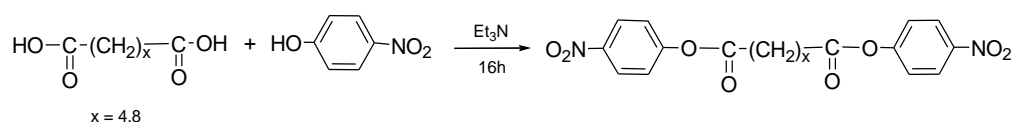
II.1.1. Polymérisation par ouverture de cycle de l' ϵ -caprolactone en présence d'un polyesteramide fonctionnels

Dans notre recherche bibliographique nous avons recensé une seule référence rapporté ce type de PEAs. Il s'agit en effet de l'étude publiée très récemment par Wu et Chu ^[32], sur la synthèse d'une série de copolymères triblocs PCL-PEA-PCL. Les PEAs à terminaisons di- NH_2 sont tout d'abord synthétisés en trois étapes :

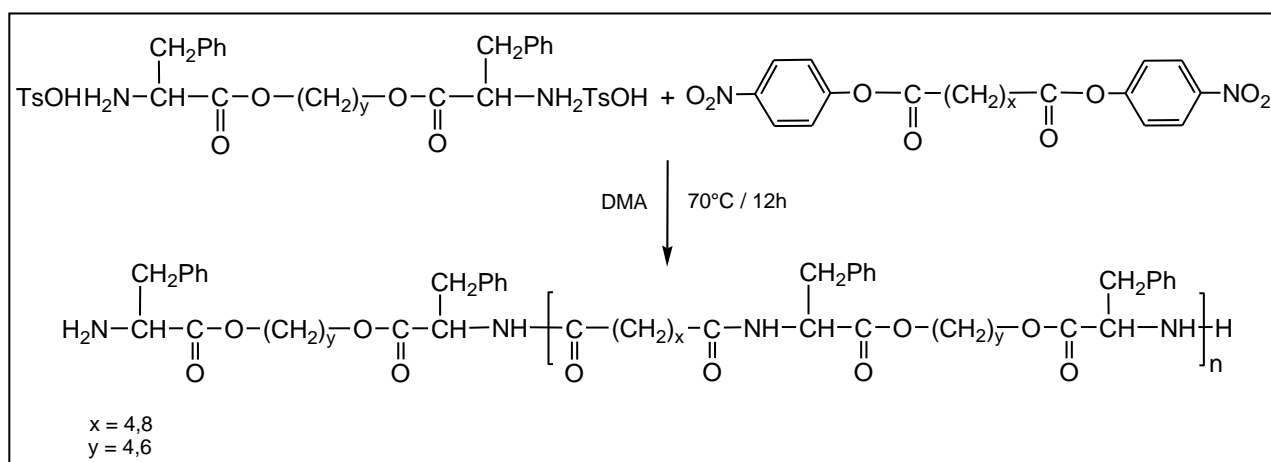
- La première étape est une double estérification du butan-1,4-diol ou d'hexan-1,6-diol par la L-phénylalanine:



- La deuxième étape est une double estérification du chlorure d'adipoyle ou de sébaçoyle par le paranitrophénol :



- La polycondensation du diester avec la diamine en excès, réalisée dans le troisième étape, conduit à des PEA-di NH_2 de masse molaire moyenne en nombre variant entre 4000 et 9000 g/mol :



Les prépolymères ainsi obtenus sont utilisés ensuite pour amorcer la polymérisation par ouverture de cycle de l' ϵ -caprolactone en masse à 130°C en présence d'octoate d'étain (Figure 14). Les masses molaires des copolymères obtenus à partir de mélanges PEA/CL de différentes compositions massiques (PEA/CL = 1 à 6) varient entre 32000 et 45000 g/mol.

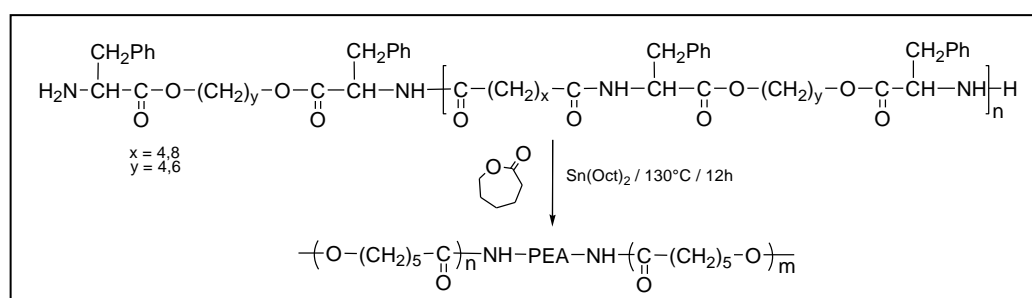


Figure 14 : Synthèse de copolymères à bloc PEA-PCL ^[32]

La présence de blocs PEAs dans les chaînes de PCL n'influence que très peu la vitesse de la dégradation enzymatique de la PCL. Des études des propriétés biologiques réalisées sur ces copolymères ont montré que ces derniers présentaient de bonnes propriétés de support pour la fixation et la prolifération des cellules.

II.1.2. Polymérisation par ouverture de cycle de l' ϵ -caprolactone en présence de polypeptides fonctionnels

La synthèse de ce genre de PEA constitué d'un bloc PCL et d'un bloc polypeptide est entreprise par Ritter et col. ^[33] qui ont rapporté la préparation d'une série de PEAs diblocs par ROP de l' ϵ -caprolactone (CL) amorcée par deux polylysines présentant une extrémité amine. Ces polypeptides ayant un $\overline{\text{DP}}_n$ de 25 et 50 sont préalablement synthétisés par polymérisation par ouverture de cycle du N-carboxyanhydride de l' ϵ -carbобенzoyl-L-lysine (Lys-NCA) en présence d'allylamine pour différents rapports molaires NCA/allylamine

(Figure 15). Par cette méthode, des PEAs ayant des masses molaires moyennes en nombre pouvant atteindre jusqu'à 50 000 g/mol, ont pu être obtenus. Ces PEAs s'auto-organisent en solution soit en micelles soit en vésicules en fonction du rapport polypeptide/poly(ϵ -caprolactone) (PCL). Ces copolymères constituent dès lors des candidats intéressants pour des applications dans le relargage contrôlé de médicaments.

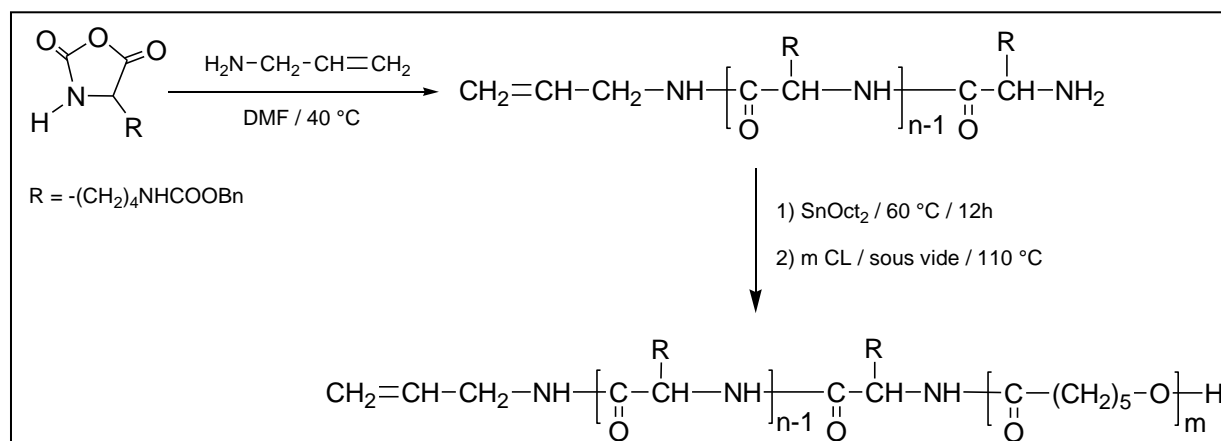


Figure 15 : Polymérisation par ouverture de cycle du Lys-NCA et synthèse de copolymères poly (L-lysine)-b-PCL ^[33]

II.2. Polymérisation de N-carboxy anhydrides d' α -aminoacides en présence de PCL fonctionnels

La polymérisation par ouverture de cycle de N-carboxyanhydrides d' α -aminoacides (NCAs) s'est révélée être une méthode vraiment efficace pour la préparation de polypeptides de masse molaire élevée. Les amines primaires permettent d'accéder à un bon contrôle de la polymérisation et constituent les meilleurs amorceurs pour cette polymérisation ^[34]. Les études rapportées dans la littérature sur la synthèse de PEAs à blocs PCL-polypeptides se sont donc intéressées dans un premier temps à l'élaboration de PCL à extrémités amine primaire pouvant servir de macroamorceurs dans cette polymérisation.

II.2.1. Synthèse de macroamorceurs PCL-mono ou di-NH₂

Les premières études ont été réalisées par Yuan et col. ^[35]. Leur stratégie consistait à modifier chimiquement la fonction hydroxy terminale d'une PCL monohydroxylée d'un copolymère dibloc poly(oxyéthylène)-b-PCL-OH en le faisant réagir sur le chlorure de 11-bromoundecanoyl. Par transformation du brome en amine primaire en deux étapes, ces auteurs ont pu obtenir le copolymère poly(oxyéthylène)-b-PCL-NH₂ selon le schéma de la figure 16.

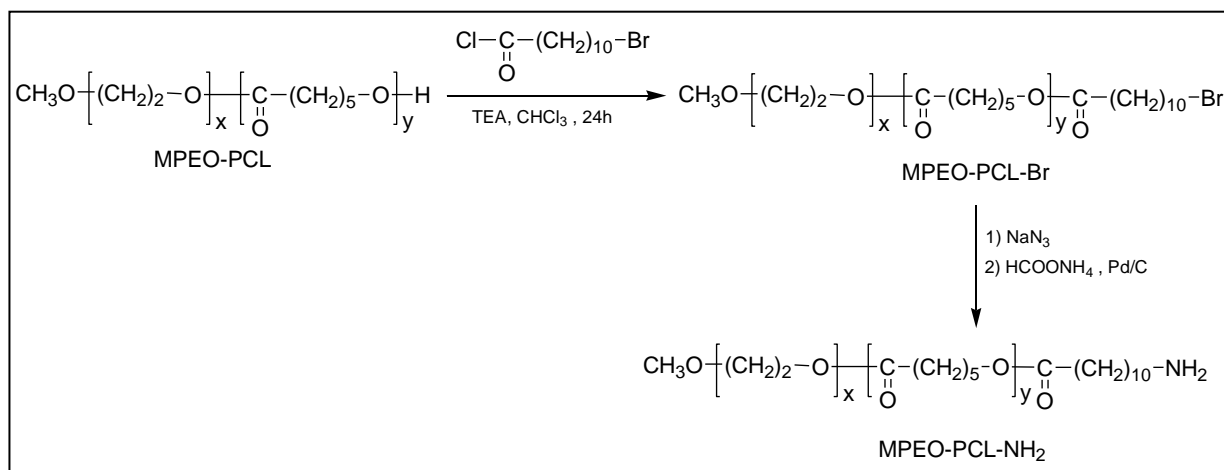


Figure 16 : Fonctionnalisation d'un copolymère poly(oxyéthylène)-b-PCL ^[35]

Schappacher et col. ^[36] ont pour leur part réalisé une réaction d'estérification entre PCL mono- ou di-hydroxylée et glycine à groupe amine protégé pour transformer les extrémités hydroxylées de la PCL-OH et de la PCL-diOH en NH₂. La déprotection du groupe amine permet d'obtenir les PCL mono- et di-aminée correspondantes. (Figure 17).

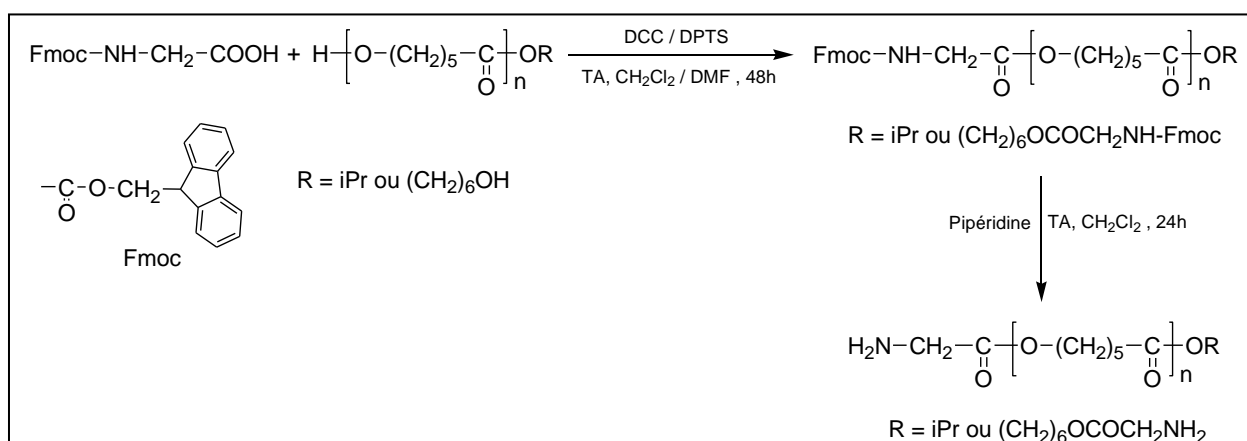
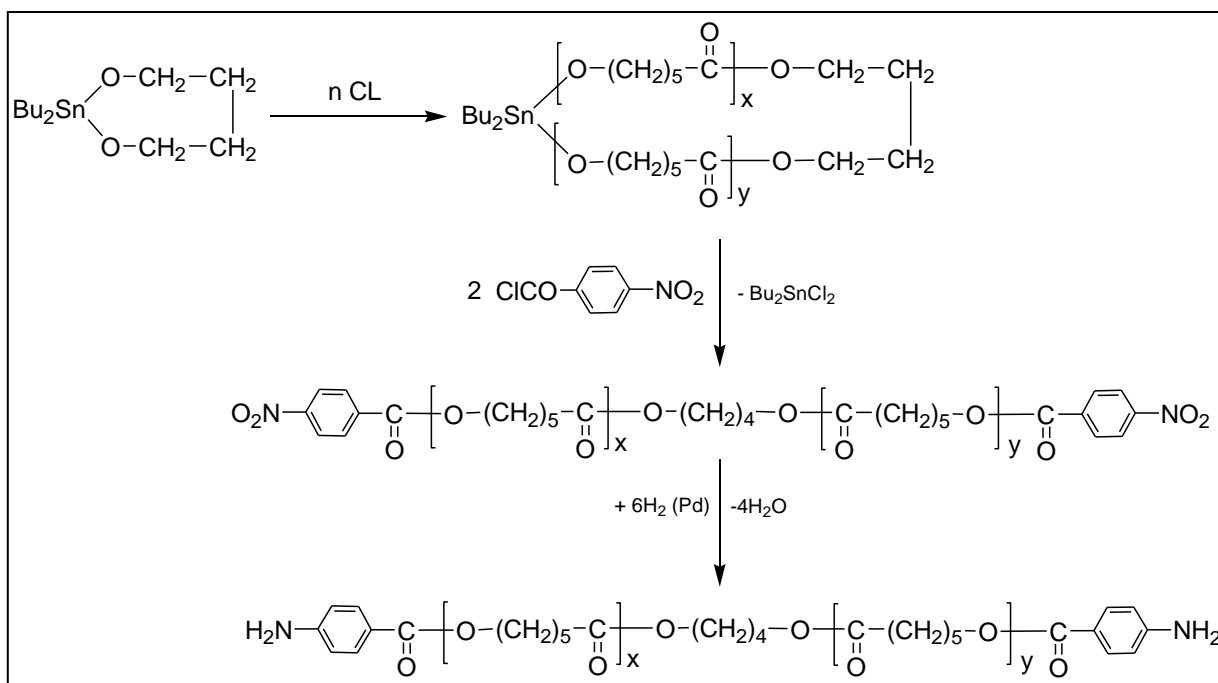
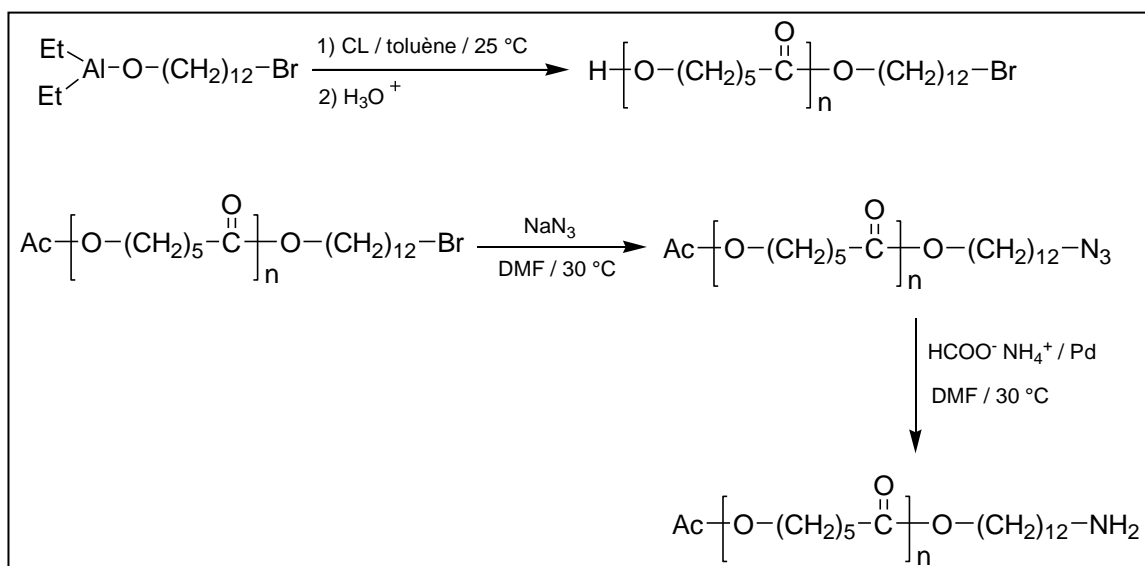


Figure 17 : Synthèse de PCL mono- et di-NH₂ ^[36]

Une autre méthode ^[37] rapporte l'utilisation d'amorceurs cycliques à base d'étain qui conduit à des PCL à extrémités nitrophényle puis aux PCL-diNH₂ recherchées par hydrogénation (Figure 18).


 Figure 18 : Synthèse de PCL di- NH_2 ^[37]

Jérôme et col. ^[38] ont, pour leur part, utilisé un bromure d'alkyle ($\text{Br}(\text{CH}_2)_{12}\text{OAlEt}_2$) comme amorceur de la polymérisation par ouverture de cycle de la CL afin d'obtenir une PCL α -hydroxylée et ω -bromée. Après protection de la fonction hydroxyle, le groupe Br est transformé en amine par réaction avec NaN_3 suivi d'une réduction (Figure 19).


 Figure 19 : Synthèse de PCL mono- NH_2 ^[38]

Et enfin Rong et col. ^[39] ont étudié la polymérisation de la CL par un amorceur fonctionnalisé nitrobenzyle pour obtenir une PCL α -hydroxylée, ω -nitro. L'hydrogénation du groupe nitro permet d'obtenir la PCL- α -hydroxylée, ω -aminée correspondante (Figure 20).

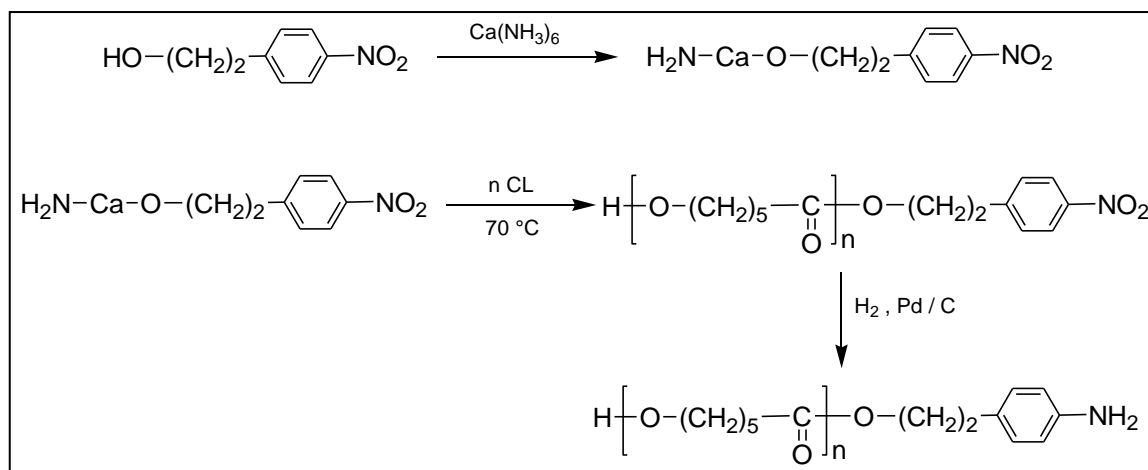


Figure 20 : Synthèse de PCL mono- et di-NH₂ ^[39]

II.2.2. Synthèse de polyesteramides à blocs PCL-Polypeptide

Les PCL mono- ou di-NH₂ dont la synthèse est discutée ci-dessus ont été utilisées comme macroamorceurs pour la polymérisation par ouverture de cycle de NCAs (Figure 21), très souvent le γ -benzyl-L-glutamate-NCA dont le polypeptide conduit après hydrolyse à un polymère hydrophile.

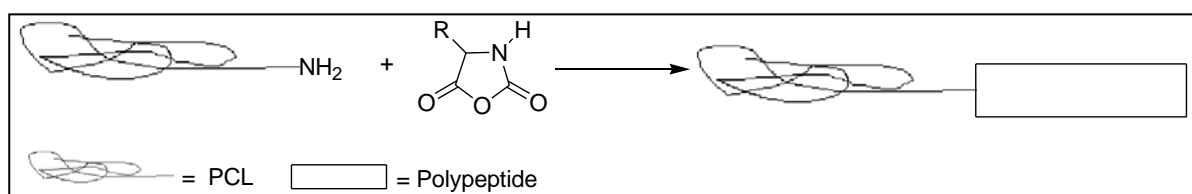


Figure 21 : Synthèse d'un PEA dibloc PCL-b-polypeptide

C'est dans ce contexte que Jérôme et col. ^[40] ont rapporté la synthèse de PEAs diblocs PCL-b- γ -benzyl-L-glutamate par polymérisation par ouverture de cycle du γ -benzyl-L-glutamate-NCA amorcée par une PCL-NH₂ (Figure 22). Les caractérisations ont permis de confirmer la structure à bloc des PEAs obtenus et d'estimer leurs masses molaires.

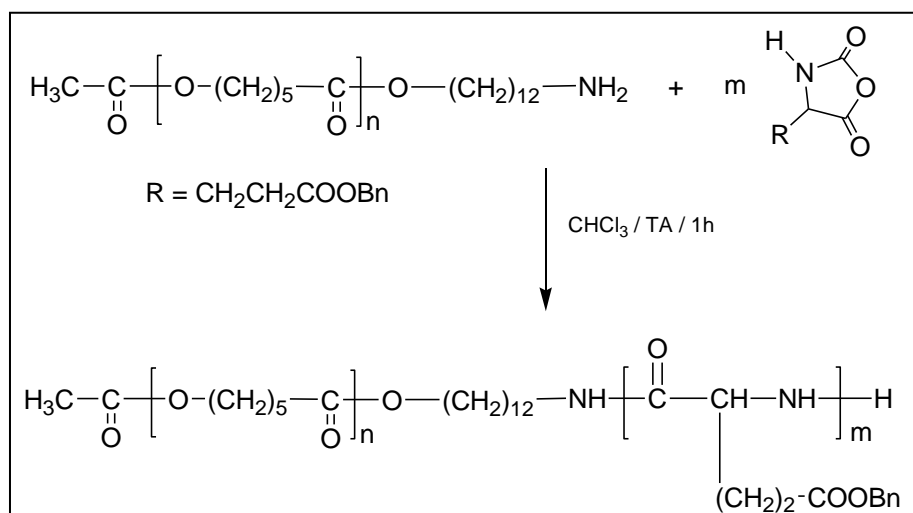


Figure 22 : Synthèse de PEA PCL-*b*- γ -benzyl-L-glutamate ^[40]

Kricheldorf et Hauser ^[41] ont décrit la synthèse de PEAs tribloc A-B-A (A : bloc polypeptide ; B : bloc PCL) par polymérisation par ouverture de cycle de plusieurs NCAs amorcée par une PCL-diNH₂ ayant un $\overline{\text{DP}}_n$ de 25 (Figure 23). Les NCAs utilisés sont la glycine-NCA, la L-alanine-NCA, la L-phénylalanine-NCA et le γ -benzyl-L-glutamate-NCA. La polymérisation conduit à des PEAs dont le degré de polymérisation dépend du rapport NCA/macroamorceur, avec un bon accord entre masses molaires théoriques et expérimentales, sauf pour le γ -benzyl-L-glutamate-NCA. Les auteurs ont interprété ce résultat par la désactivation partielle du macroamorceur par interaction du groupe amine avec les chaînes du polymère en croissance.

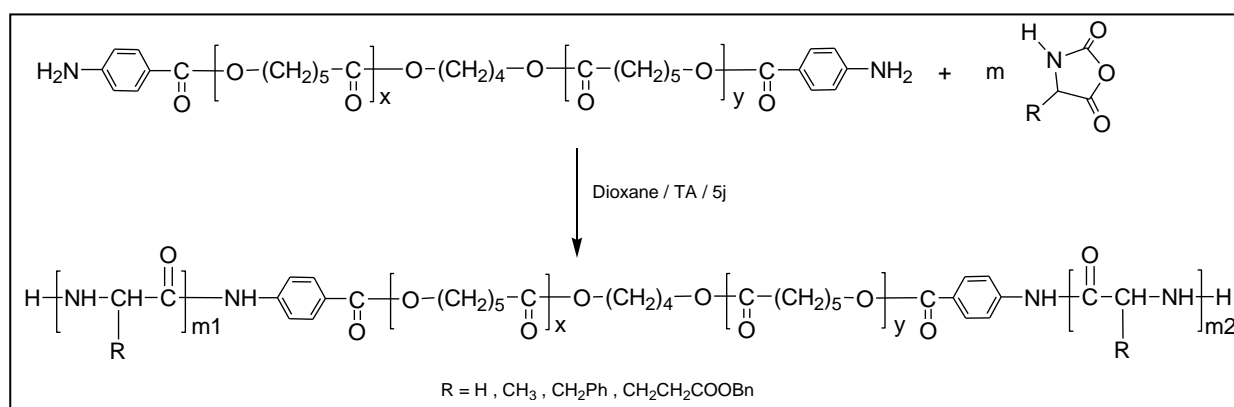


Figure 23 : Synthèse de PEAs tribloc polypeptide-*b*-PCL-*b*-polypeptide ^[41]

Un peu plus tard, Rong et col. ^[39] et Guillaume et col. ^[36] ont également étudié la synthèse de PEAs diblocs et triblocs par polymérisation par ouverture de cycle du γ -benzyl-L-glutamate-NCA amorcée par des PCL mono- et/ou di-NH₂. Ces auteurs sont arrivés aux mêmes

conclusions concernant la désactivation partielle de l'amorceur par son interaction avec les chaînes macromoléculaires.

II.3. Synthèse de polyesteramides à blocs PCL-Polyamide

La réaction entre un polyester et un polyamide conduit à des PEAs à blocs par réaction d'oligomères réactifs avec un agent de couplage. A ce sujet nous pouvons citer les travaux réalisés par Gube et col. ^[42] sur la synthèse de polyesteramides à blocs par couplage entre PCL-dihydroxylée (PCL-diOH) et polyamide 12 à terminaisons diamine (PA12-diNH₂). L'agent de couplage utilisé est un dérivé d'oxazinone et d' ϵ -caprolactame synthétisé au préalable ^[43]. La réaction est réalisée en masse à une température élevée (Figure 24). Dans un premier temps l'agent de couplage réagit sur la PCL-diOH pour conduire à une PCL à terminaisons di-oxazinone avec libération d' ϵ -caprolactame. Les extrémités oxazinone réagissent ensuite sur le PA12-diNH₂ pour conduire au PEA correspondant. L'utilisation de PCL-diOH et PA12-diNH₂ de différentes masses molaires et la variation du rapport molaire PCL/PA12 conduit à une série de PEAs semi-cristallins présentant deux points de fusion. Cependant les thermogrammes DSC de ces PEAs ne révèlent la présence que d'une seule transition vitreuse.

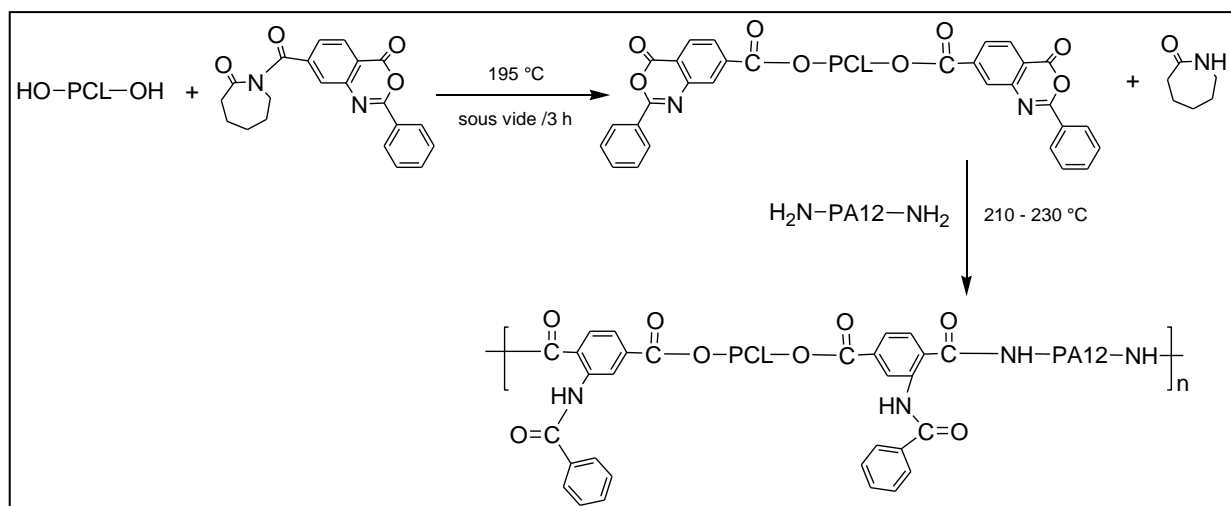


Figure 24 : Synthèse de PEAs à bloc PCL-PA12 ^[42]

Il ressort à la lumière de ces résultats qu'il est possible de synthétiser des PEAs à blocs soit par polymérisation par ouverture de cycle de l' ϵ -caprolactone amorcée par un prépolymère préalablement fonctionnalisé (PEA ou polypeptide) soit par polymérisation par ouverture de cycle de N-carboxyanhydrides amorcée par une PCL fonctionnalisée mono- ou di-NH₂.

synthétisée dans un premier temps. Ces méthodes conduisent à des PEAs ayant des masses molaires relativement élevées. Cependant la préparation des prépolymères fonctionnalisés reste relativement délicate. Il est également possible d'aboutir à des PEAs à blocs en faisant réagir la PCL et un polyamide en présence d'un agent de couplage. Cependant les travaux relatifs à ce genre de méthodes sont peu nombreux.

III. Polyesteramides statistiques dérivés d'acides aminés et/ou d' ϵ -caprolactone

Nous avons relevé dans notre recherche bibliographique différentes méthodes de synthèse utilisées dans l'élaboration de polyesteramides statistiques. Ces polyesteramides peuvent être obtenus d'une part à partir d'acides aminés et d' ϵ -caprolactone, du lactide ou d'hydroxyacide et d'autre part à partir d' ϵ -caprolactone et des lactames ou d'un mélange ϵ -caprolactone /diamine / diacide/ diol. Ces méthodes peuvent donc être classées en quatre groupes :

- Copolymérisation de dérivés de la morpholine-2,5-dione avec les esters cycliques (Lactide et ϵ -caprolactone).
- Polycondensation d'acides aminés avec les hydroxyacides ou l' ϵ -caprolactone.
- Polycondensation des mélanges ϵ -caprolactone/lactames ou ϵ -caprolactone /diamine/ diacide / diol

III.1. Copolymérisation de dérivés de la morpholine-2,5-dione avec des esters cycliques

La copolymérisation de dérivés de la morpholine-2,5-dione avec les esters cycliques conduit à des PEAs de structure statistique dont les propriétés dépendent de la composition initiale en monomères. Les masses molaires sont plus élevées que celles obtenues par homopolymérisation de la morpholine-2,5-dione mais diminuent avec l'augmentation de la fraction molaire en morpholine-2,5-dione dans le mélange initial. Ces PEAs sont pour la plupart amorphes et ne deviennent semi-cristallins que lorsque la fraction molaire en morpholine-2,5-dione diminue fortement.

III.1.1. Copolymérisation de dérivés de la morpholine-2,5-dione avec le lactide

Cette méthode de synthèse de PEAs de structure statistique a été entreprise par Ouchi et col. ^[44] au cours de la synthèse du poly(acide lactique-(acide glycolique-cystéine)) par polymérisation par ouverture de cycle en masse du lactide avec le dérivé de la morpholine-

2,5-dione protégée correspondante (Figure 25). Il est possible de moduler la solubilité et le comportement thermique du PEA déprotégé en faisant varier la fraction molaire en cystéine. Cependant la solubilité dans l'eau et les températures de transition vitreuse et de fusion diminuent lorsque la fraction molaire en cystéine augmente.

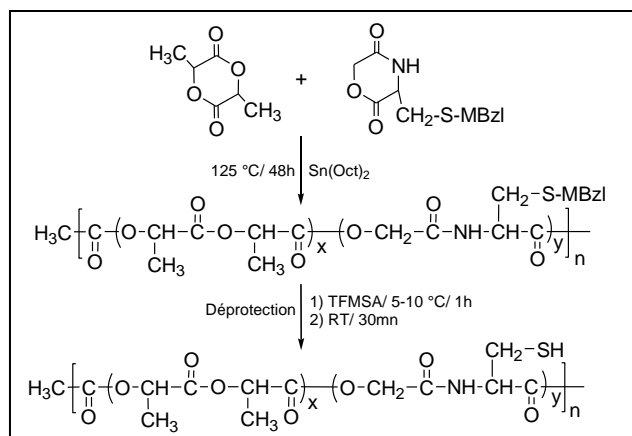


Figure 25 : Polymérisation par ouverture de cycle du cyclo(acide glycolique-cystéine(MBzl)) avec le lactide en présence d'octoate d'étain ^[44]

Pour leur part, John et col. ^[31] ont montré que l'augmentation de la fraction molaire en dérivé de la morpholine-2,5-dione, au cours de la copolymérisation de la 3(O-benzyl)-L-sérinylmorpholine-2,5-dione avec le L-lactide (Figure 26), conduisait à une conversion moins élevée en monomère ainsi qu'à des PEAs présentant des masses molaires plus faibles.

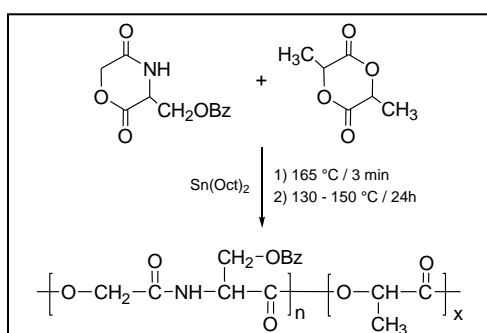


Figure 26 : polymérisation par ouverture de cycle du cyclo(acide glycolique-sérine(Bz)) avec le lactide en présence du Sn(Oct)₂ ^[31]

III.1.2. Copolymérisation de dérivés de la morpholine-2,5-dione avec l' ϵ -caprolactone

Cette méthode a été utilisée par Feijen et col. ^[45] pour préparer des PEAs par copolymérisation en masse de la CL avec les 3- et 6-alkyl morpholine-2,5-diones (Figure 27). Les masses molaires moyenne en nombre assez élevées, diminuent avec l'augmentation de la

fraction dérivé de la morpholine-2,5-dione ($10000 < \overline{M}_n < 83000$ g/mol). L'analyse par RMN ^{13}C montre la formation de PEAs statistiques, conséquence de réactions de transestérification se produisant lors de la copolymérisation. L'analyse thermique indique, pour sa part, que les PEAs dont la fraction molaire en dérivé de morpholine-2,5-dione est inférieure à 20% sont semi-cristallins.

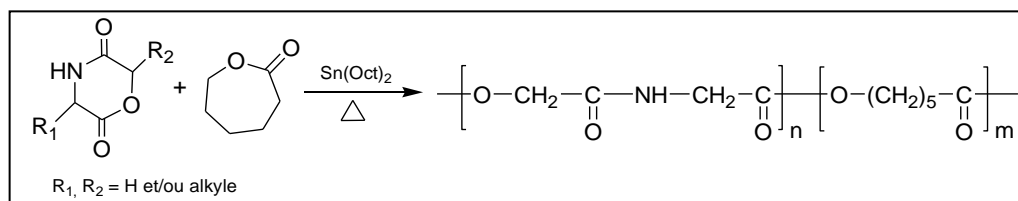


Figure 27 : Polymérisation par ouverture de cycle de la morpholine-2,5-dione avec l' ϵ -caprolactone ^[45]

Dans un travail analogue sur la copolymérisation entre CL et 3(O-benzyl)-L-sérinylmorpholine-2,5-dione (Figure 28), John et col. ^[31] ont également obtenu des PEAs statistiques, mais avec des masses molaires plus importantes (8000 à 11000 g/mol). Une augmentation de la teneur de la fraction molaire de la morpholine-2,5-dione dans le mélange initial conduit, selon ces auteurs, à une diminution des masses molaires de PEAs.

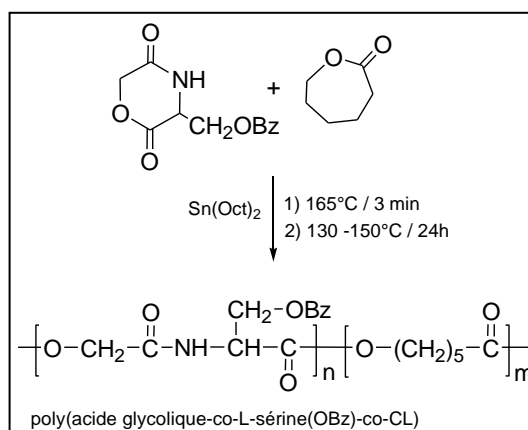


Figure 28 : Polymérisation par ouverture de cycle du cyclo(acide glycolique-Sérine(Bz)) avec l' ϵ -caprolactone ^[31]

Plus récemment Li et col. ^[46] ont étudié la copolymérisation en masse de la morpholin-3-one et de la CL en présence d'alkoxydes métalliques (octoate d'étain, isopropoxyde d'aluminium et isobutoxyde d'aluminium) (Figure 29). Cette copolymérisation conduit à des PEAs avec une prédominance d'enchaînements caprolactone en raison de la plus grande réactivité de la CL. Ces PEAs se distinguent de ceux issus des morpholine-2,5-diones par la présence de

fonctions éther dans l'enchaînement macromoléculaire, ce qui confère à ces polymères une plus grande hydrophilie et une meilleure flexibilité.

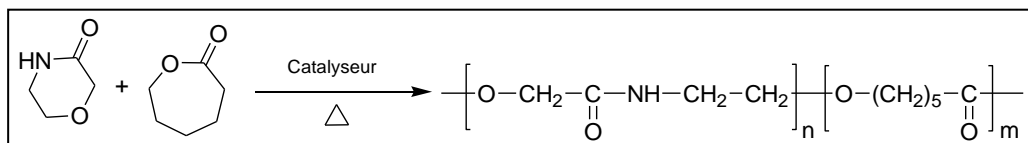


Figure 29 : Copolymérisation de la morpholin-3-one avec l' ϵ -caprolactone ^[46]

III.2. Polycondensation directe d'acides aminés avec des hydroxyacides ou l' ϵ -caprolactone

III.2.1. Polycondensation d' α -aminoacides avec des α -hydroxyacides

A notre connaissance deux études mentionnent la synthèse des polyesteramides par polycondensation en masse d'un acide α -aminé avec un ou plusieurs α -hydroxyacides ^[47,48]. L'un de ces deux travaux rapporte la polycondensation en masse de la glycine et de l'acide L-lactique en présence d'oxyde d'étain (Figure 30) ^[47]. Cette polycondensation conduit à une série de PEAs statistiques qui deviennent amorphes lorsque la fraction en glycine dans le mélange initial devient importante. Les PEAs obtenus par cette méthode présentent cependant des masses molaires faibles ($\overline{M}_n < 4000$ g/mol).

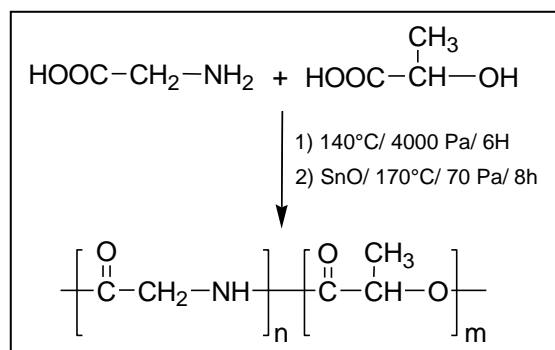


Figure 30 : Synthèse de PEAs par polycondensation en masse de la glycine avec l'acide L-lactique ^[47]

Le deuxième travail, réalisé par Lei et col. ^[48], concerne la polycondensation en masse de l'acide glutamique avec l'acide lactique et l'acide glycolique (Figure 31). L'analyse RMN indique la formation de PEAs renfermant trois types d'unités : unités polyester, unités polyamide et unités glutaramide. Les masses molaires, évaluées par SEC, diminuent cependant avec l'augmentation de la fraction molaire en acide glutamique.

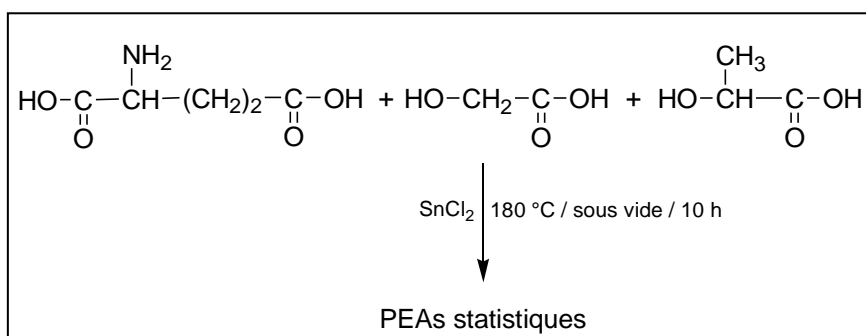


Figure 31 : Polycondensation en masse de l'acide glutamique avec l'acide glycolique et l'acide lactique ^[48]

III.2.2. Polycondensation d'acides aminés avec l' ϵ -caprolactone

A notre connaissance, seul Liu et col. ont travaillé sur ce mode de synthèse de PEAs. La polycondensation en masse de l' ϵ -caprolactone d'une part avec l'acide 11-amino undécanoïque ^[49] et d'autre part avec l'acide 6-amino caproïque ^[50] permet d'obtenir des PEAs de structure statistique avec des viscosités inhérentes de l'ordre de $0,7 \text{ dl.g}^{-1}$ (Figure 32). Selon ces auteurs, la fraction en aminoacide dans le mélange initial affecte de façon significative les comportements thermique et mécanique des PEAs ^[50,51]. Une augmentation de cette fraction se traduit par une augmentation des valeurs des températures de fusion et de dégradation thermique ainsi que la valeur de la contrainte à la rupture.

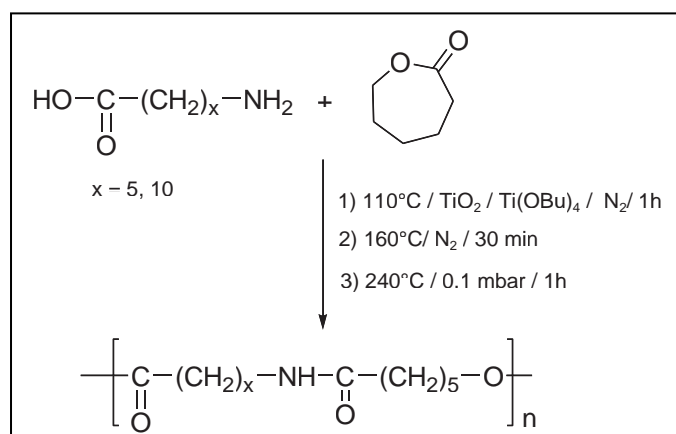


Figure 32 : Synthèse de PEAs à base d' ϵ -caprolactone et d'acides aminés ^[49,50]

III.3. Polycondensation de mélanges ϵ -caprolactone/lactames ou ϵ -caprolactone /diamine/ diacide / diol

III.3.1. Polycondensation directe de l' ϵ -caprolactone avec des lactames

La polymérisation par ouverture de cycle de mélanges lactone/lactame est une méthode simple de préparation des polyesteramides. Son principal avantage concerne l'absence de réaction secondaire ainsi que le bon contrôle des masses molaires (Figure 33).

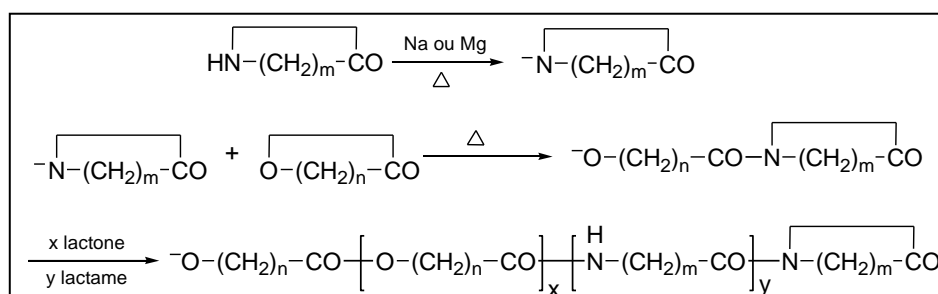


Figure 33 : Polymérisation par polymérisation par ouverture de cycle de mélanges lactame/lactone

L'application de ce procédé de synthèse à l'élaboration de PEAs a été étudiée par divers auteurs qui se sont intéressés plus particulièrement à la polymérisation par ouverture de cycle de mélanges CL/CLa (caprolactame) ^[52-58]. En 1984, Goodman et col. ^[52-54] ont étudié la copolymérisation de ce système en présence de N-sodium caprolactame comme amorceur. Selon ces auteurs, la formation de l'enchaînement polycaprolactone est cinétiquement favorisée par rapport à celle de l'enchaînement polycaprolactame. Les masses molaires moyennes en nombre de ces polyesteramides sont de l'ordre de 10000 g/mol. Ils sont amorphes ou partiellement cristallins selon la composition initiale CL/CLa. Sur le même système, Gonsalves et col. ^[55] ont noté qu'une augmentation de la fraction en lactame dans le mélange initial conduit à des polymères présentant une contrainte à la rupture et un module d'Young plus élevés. Signalons aussi que Goodman et Valaranidis ^[59] ont étudié la copolymérisation du lauryllactame (La) avec l' ϵ -caprolactone pour différent rapport molaire CL/La selon le même protocole expérimental. Les valeurs de la viscosité intrinsèque mesurées dans le m-crésol à 25 °C étaient de l'ordre de 0,35 dl/g. Ces auteurs ont remarqué que l'augmentation de la quantité de motifs caprolactone entraînait une chute importante des rendements. Cela leur a permis d'en déduire que la copolymérisation de l' ϵ -caprolactone avec le lauryllactame était moins efficace qu'avec l' ϵ -caprolactame.

III.3.2. Polycondensation du mélange ϵ -caprolactone/ diamine/ diol/ diacide

A notre connaissance, une seule équipe s'est intéressée à l'élaboration de PEAs alternés à partir d' ϵ -caprolactone [60–63]. Cette équipe a d'abord rapporté la synthèse d'une série de diamides à terminaisons diOH en faisant réagir un excès de CL sur des diamines aliphatiques (Figure 34).

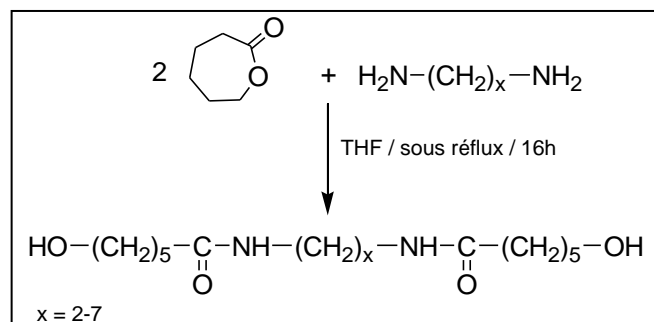


Figure 34 : Synthèse de diamides à terminaisons diOH par réaction de la CL sur des diamines [60]

Après purification, ces trimères sont polycondensés avec le butane-1,4-diol et l'adipate de diméthyle en masse en présence de $\text{Ti}(\text{O}i\text{Bu})_4$ pour conduire aux PEAs de structure statistique (Figure 35) avec des valeurs de \overline{M}_w pouvant atteindre jusqu'à 20500 g/mol. Les analyses thermiques indiquent une diminution des températures de transition vitreuse ($-58\text{ }^\circ\text{C} < T_g < -11\text{ }^\circ\text{C}$) et de fusion ($61\text{ }^\circ\text{C} < T_f < 145\text{ }^\circ\text{C}$) avec l'augmentation du nombre de méthylènes dans la diamine de départ, ce qui est logique car ceci entraîne une augmentation de la flexibilité des chaînes.

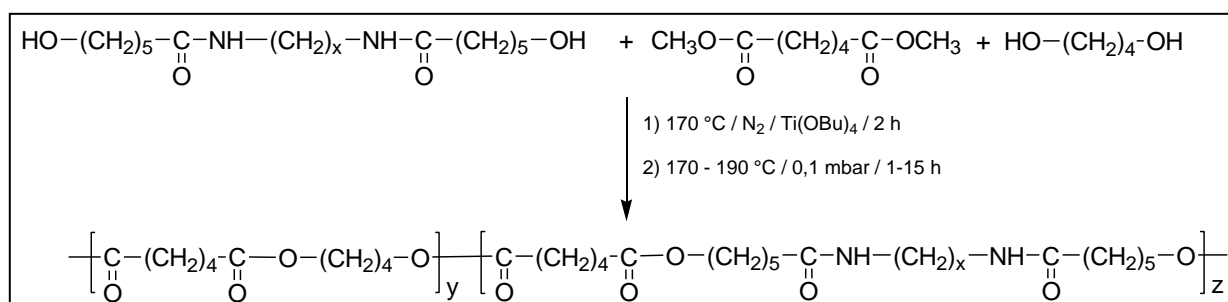


Figure 35 : Synthèse de PEAs basés sur les dérivés de CL, butane-1,4-diol et adipate de diméthyle [61–63]

Il apparaît à la lumière de ces éléments bibliographique que la copolymérisation de dérivés de la morpholine-2,5-dione avec les esters cycliques (Lactide et ϵ -caprolactone), la polycondensation d'acides aminés avec les hydroxyacides ou l' ϵ -caprolactone et la

polycondensation des mélanges ϵ -caprolactone/lactames ou ϵ -caprolactone /diamine/ diacide / diol conduisent tous à des PEAs statistiques. Ces PEAs ont l'avantage d'être obtenus pour la plupart par polycondensation directe entre les différents monomères et conduisent à des masses molaires acceptables. Cependant, certaines de ces méthodes ont été très peu décrites comme par exemple la polycondensation en masse d'un acide aminé avec l' ϵ -caprolactone.

Conclusion et objectif de notre travail

Les polyesteramides constituent une classe de copolymères intéressante, comme en témoignent les données de la littérature relativement abondantes sur ce sujet. Ils présentent en général de meilleures propriétés thermomécaniques que les homopolyesters correspondants et sont potentiellement biodégradables. Ces propriétés rendent les PEAs prometteurs pour des applications dans de nombreux secteurs, en particulier dans biomédicales ou environnementales. Parmi les polyesteramides, ceux qui sont préparés à partir d'acides aminés naturels apparaissent plus particulièrement intéressants lorsque des propriétés de biodégradabilité sont recherchées. L'étude bibliographique ci-dessus montre que l'utilisation d'un acide aminé et de la CL dans la synthèse de PEAs a été très peu décrite dans la littérature. Les travaux réalisés jusqu'à ce jour se limitent à l'utilisation du système CL/acide 6-amino hexanoïque et CL /acide 11-aminoundécanoïque.

A partir de ce constat nous nous sommes proposé d'examiner, dans le cadre de cette thèse, les possibilités d'élaboration des polyesteramides statistiques et alternés par polycondensation en masse appliquée aux systèmes : CL/ acide β -aminé et CL/acides α -aminés.

Les première et deuxième parties de notre travail décrivent la synthèse, la caractérisation et l'étude des propriétés thermiques et mécaniques de polyesteramides statistiques par polycondensation en masse de CL avec d'une part la β -alanine et d'autre part la glycine.

La troisième partie détaille dans un premier temps l'étude réalisée sur des systèmes modèles et dans un second temps la synthèse et la caractérisation d'un polyesteramide alterné par polycondensation en masse d'un intermédiaire dérivé de la CL et de la β -alanine.

Enfin nous décrivons la synthèse et la caractérisation ainsi que l'étude des propriétés thermiques et mécaniques de polyesteramides alternés dérivés de la CL et de la glycine ou de l' α -alanine.

Références bibliographiques

- [1] N. Paredes, A. Rodríguez-Galán, J. Puiggali, C. Peraire, *J. Appl. Polym. Sci.* **1998**, 69, 1537.
- [2] A. Rodríguez-Galán, M. Pelfort, J. E. Aceituno, J. Puiggali, *J Appl Polym Sci* **1999**, 74, 2312.
- [3] A. Rodríguez-Galán, L. Fuentes, J. Puiggali, *Polymer* **2000**, 41, 5967.
- [4] J. Montané, E. Armelin, L. Asín, A. Rodríguez-Galán, J. Puiggali, *J. Appl. Polym. Sci.* **2002**, 85, 1815.
- [5] E. Armelin, N. Paracuellos, A. Rodríguez-Galán, J. Puiggali, *Polym.* **2001**, 42, 7923.
- [6] M. Nagata, *Macromol. Chem. Phys.* **1999**, 200, 2059.
- [7] R. Katsarava, V. Beridze, N. Arabuli, D. Kharadze, C. C. Chu, C. Y. Won, *J Polym Sci Part Polym Chem* **1999**, 37, 391.
- [8] K. Guo, C. C. Chu, *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater* **2009**, 89B, 491.
- [9] K. Guo, C. C. Chu, *J. Appl. Polym. Sci.* **2010**, 117, 3386.
- [10] X. Pang, C.-C. Chu, *Biomaterials* **2010**, 31, 3745.
- [11] X. Pang, J. Wu, C. Reinhart-King, C.-C. Chu, *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2010**, 48, 3758.
- [12] M. Deng, J. Wu, C. A. Reinhart-King, C.-C. Chu, *Acta Biomater.* **2011**, 7, 1504.
- [13] J. Wu, M. A. Mutschler, C.-C. Chu, *J Mater Sci -Mater Med* **2011**, 22, 469.
- [14] H. Song, C. C. Chu, *J Appl Polym Sci* **2012**, 124, 3840.
- [15] J. Wu, D. Wu, M. A. Mutschler, C.-C. Chu, *Adv Funct Mater* **2012**, 22, 3815.
- [16] J. Wu, C.-C. Chu, *J. Mater. Chem. B* **2013**, 1, 353.
- [17] Z. Gomurashvili, H. R. Kricheldorf, R. Katsarava, *J. Macromol. Sci. Part A* **2000**, 37, 215.
- [18] Y. Fan, M. Kobayashi, H. Kise, *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2001**, 39, 1318.
- [19] R. Katakai, M. Goodman, *Macromolecules* **1982**, 25.
- [20] M. Yoshida, M. Asano, M. Kumakura, R. Katakai, T. Mashimo, H. Yuasa, K. Imai, H. Yamanaka, *J. Biomed. Mater. Res.* **1990**, 24, 1173.
- [21] N. Yonezawa, F. Toda, M. Hasegawa, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1985**, 6, 607.
- [22] J. Helder, J. Feijen, S. J. Lee, S. W. Kim, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1986**, 7, 193.
- [23] F.-N. Fung, R. C. Glowaky, *Bioabsorbable Co-Polydepsipeptide*, **1991**, 4994551.
- [24] P. M. Castro, G. Zhao, A. Amgoune, C. M. Thomas, J.-F. Carpentier, *Chem. Commun.* **2006**, 4509.
- [25] P. J. A. in't Veld, P. J. Dijkstra, J. Feijen, *Makromol. Chem.* **1992**, 193, 2713.
- [26] D. A. Barrera, E. Zylstra, P. T. Lansbury, R. Langer, *Macromolecules* **1995**, 28, 425.
- [27] T. Ouchi, T. Nozaki, Y. Okamoto, M. Shiratani, Y. Ohya, *Macromol Chem Phys* **1996**, 197, 1823.
- [28] T. Ouchi, T. Nozaki, A. Ishikawa, I. Fujimoto, Y. Ohya, *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **1997**, 35, 377.
- [29] D. Wang, X.-D. Feng, *Macromolecules* **1997**, 30, 5688.
- [30] N. Franz, H.-A. Klok, *Macromol Chem Phys* **2010**, 211, 809.
- [31] G. John, S. Tsuda, M. Morita, *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **1997**, 35, 1901.
- [32] J. Wu, C.-C. Chu, *Acta Biomater.* **2012**, 8, 4314.
- [33] S. Motala-Timol, D. Jhurry, J. Zhou, A. Bhaw-Luximon, G. Mohun, H. Ritter, *Macromolecules* **2008**, 41, 5571.
- [34] H. Block, *Br. Polym. J.* **1989**, 21, 182.
- [35] M. Yuan, Y. Wang, X. Li, C. Xiong, X. Deng, *Macromolecules* **2000**, 33, 1613.
- [36] M. Schappacher, A. Soum, S. M. Guillaume, *Biomacromolecules* **2006**, 7, 1373.

- [37] H. R. Kricheldorf, K. Hauser, *Macromolecules* **1998**, *31*, 614.
- [38] P. Degee, P. Dubois, R. Jerome, P. Teyssie, *Macromolecules* **1992**, *25*, 4242.
- [39] G. Rong, M. Deng, C. Deng, Z. Tang, L. Piao, X. Chen, X. Jing, *Biomacromolecules* **2003**, *4*, 1800.
- [40] P. Degée, P. Dubois, R. Jérôme, P. Teyssié, *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **1993**, *31*, 275.
- [41] H. R. Kricheldorf, K. Hauser, *Biomacromolecules* **2001**, *2*, 1110.
- [42] A. Gube, L. Jakisch, L. Häußler, K. Schneider, B. Voit, F. Böhme, *Polym. Int.* **2012**, *61*, 157.
- [43] L. Jakisch, H. Komber, F. Böhme, *Macromol. Mater. Eng.* **2007**, *292*, 557.
- [44] T. Ouchi, H. Seike, T. Nozaki, Y. Ohya, *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **1998**, *36*, 1283.
- [45] P. J. A. in't Veld, Y. Wei-Ping, R. Klap, P. J. Dijkstra, J. Feijen, *Makromol. Chem.* **1992**, *193*, 1927.
- [46] M. X. Li, R. X. Zhuo, F. Q. Qu, *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2002**, *40*, 4550.
- [47] Z. Wang, X. Hou, Z. Mao, R. Ye, Y. Mo, D. E. Finlow, *Iran Polym J* **2008**, *17*, 791.
- [48] D. Lu, Z. Ren, T. Zhou, S. Wang, Z. Lei, *J. Appl. Polym. Sci.* **2008**, *107*, 3638.
- [49] Z. Qian, S. Li, Y. He, C. Li, X. Liu, *Polym. Degrad. Stab.* **2003**, *81*, 279.
- [50] Y. He, Y. R. Du, X. B. Liu, *Adv Mater Res* **2011**, *287-290*, 1538.
- [51] Z. Qian, Y. He, Y. Zou, S. Li, X. Liu, *Polym. Degrad. Stab.* **2004**, *83*, 127.
- [52] I. Goodman, R. N. Vachon, *Eur Polym J* **1984**, *20*, 529.
- [53] I. Goodman, R. N. Vachon, *Eur Polym J* **1984**, *20*, 539.
- [54] I. Goodman, *Eur Polym J* **1984**, *20*, 549.
- [55] K. E. Gonsalves, X. Chen, J. A. Cameron, *Macromolecules* **1992**, *25*, 3309.
- [56] A.-C. Draye, O. Persenaire, J. Brožek, J. Roda, T. Košek, P. Dubois, *Polymer* **2001**, *42*, 8325.
- [57] A. Bernášková, D. Chromcová, J. Brožek, J. Roda, *Polymer* **2004**, *45*, 2141.
- [58] D. Chromcová, L. Baslerová, J. Roda, J. Brožek, *Eur Polym J* **2008**, *44*, 1733.
- [59] I. Goodman, A. Valavanidis, *Eur. Polym. J.* **1984**, *20*, 241.
- [60] H. R. Stapert, P. J. Dijkstra, J. Feijen, in *Macromol. Symp.*, **1998**, pp. 91–102.
- [61] H. R. Stapert, A.-M. Bouwens, P. J. Dijkstra, J. Feijen, *Macromol. Chem. Phys.* **1999**, *200*, 1921.
- [62] P. A. M. Lips, R. Broos, M. J. M. van Heeringen, P. J. Dijkstra, J. Feijen, *Polymer* **2005**, *46*, 7823.
- [63] P. A. M. Lips, R. Broos, M. J. M. van Heeringen, P. J. Dijkstra, J. Feijen, *Polymer* **2005**, *46*, 7834.

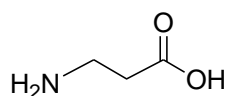
CHAPITRE II

Polyesteramides statistiques dérivés de l' ϵ -caprolactone et de la β -alanine

I. Introduction

Parmi les études consacrées à la préparation de polyesteramides et que nous avons présentées dans le premier chapitre, aucune ne s'est intéressée au système ϵ -caprolactone/ β -alanine. Nous nous proposons d'étudier dans ce chapitre les possibilités de préparation de nouveaux polyesteramides statistiques par polycondensation en masse de ce système de monomères. Avant de présenter et de discuter les résultats auxquels nous avons pu aboutir, il est judicieux de donner un bref aperçu sur l'utilisation de la β -alanine dans la préparation de polymères et en particulier de polyesteramides.

La β -alanine est un composé naturel de la famille des acides β -aminés, ayant donc une fonction amine en position β par rapport à la fonction acide carboxylique.



La β -alanine se forme in vivo par dégradation de la carnosine (dipeptide β -alanyl-L-histidine). La carnosine est présente en grande concentration dans les muscles et le système nerveux central des vertébrés et invertébrés. Elle a été isolée pour la première fois par Gulewitsch et Amiradzhibi en 1900 ^[1] et par la suite classée comme dipeptide contenant de l'histidine par Krimberg. Ce dernier a montré que l'hydrolyse de la carnosine conduit aux acides aminés correspondants (L-histidine et β -alanine) ^[2]. Dans les végétaux, la β -alanine se forme par dégradation oxydante de certaines polyamines (spermine et spermidine) ^[4]. Industriellement, la méthode principalement utilisée consiste à chauffer l'acrylonitrile en présence d'ammoniac sous pression réduite ^[5].

La synthèse de la poly(β -alanine) est difficile. Les poly(β -aminoacides) peuvent être préparés par polymérisation du β -propiolactame et de ses dérivés en présence de bases fortes ^[6-9]. Cependant, à cause de l'acidité des méthylènes de l'unité β -alanine, des réactions secondaires conduisent à la formation de polymères ramifiés et cette méthode n'est applicable qu'aux propiolactames substitués.

La synthèse de la poly(β -alanine) peut être conduite par polyaddition de l'acrylamide à 80-120 °C par réaction de Michael dans des solvants aprotiques polaires comme le DMF, en présence de bases fortes ^[10-12]. La réaction se produit principalement par addition de l'amine primaire sur la double liaison, mais implique également l'amide formé, ce qui conduit ici aussi à la formation de polymères ramifiés ^[13]

La polycondensation directe de la β -alanine pourrait être une méthode très simple de synthèse de la poly(β -alanine). Cependant, ce polymère est insoluble dans la plupart des solvants organiques et se dégrade avant la fusion, ce qui rend impossible sa préparation par les méthodes habituelles. Il faut noter cependant deux travaux récents. Le premier ^[14] concerne la polymérisation de la β -alanine dans des liquides ioniques à haute température en présence de triphénylphosphite comme agent de couplage. Le deuxième ^[15] s'est intéressé à la polycondensation à l'état solide ou en suspension d'esters de la β -alanine par réaction amine-ester en présence d'alkoxydes métalliques comme $\text{Hf}(\text{Ot-Bu})_4$. Les deux méthodes permettent d'obtenir des DP voisins de 50.

L'utilisation de la β -alanine comme comonomère dans la synthèse de polyesteramides est plus facile, car ces derniers ont des points de fusion inférieurs et de bien meilleures solubilités. Ce type de polyesteramides est mentionné pour la première fois en 2000 dans une publication de Puiggali et col. ^[16] Ces derniers montrent qu'un trimère, obtenu par condensation de deux moles de β -alanine avec une mole de dodécan-1,12-diol, donne le polyesteramide correspondant par polymérisation interfaciale avec le chlorure de sébaçoyle (Figure 1). Ce PEA présente une viscosité intrinsèque de 0,5 dl/g (dans l'acide dichloracétique à 25°C) après une durée totale de réaction (synthèse du trimère et polymérisation avec le chlorure de sébaçoyle) supérieure à 10h.

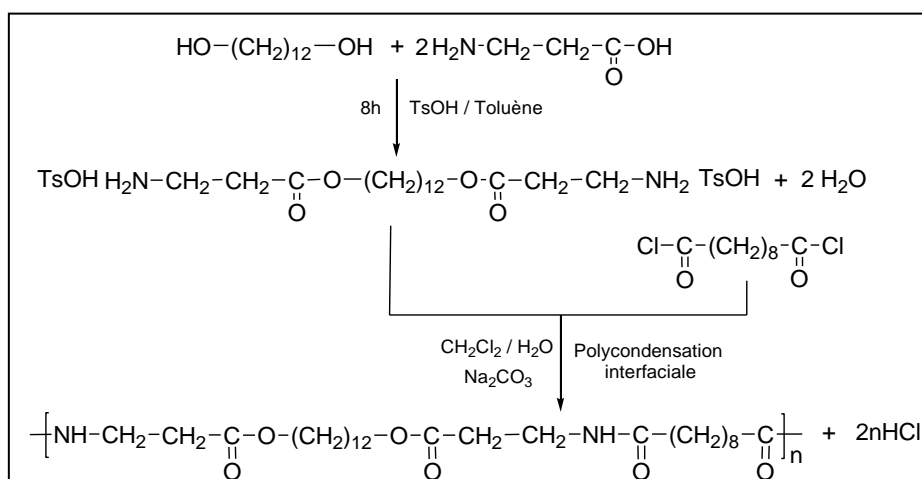


Figure 1: Synthèse d'un PEA par polymérisation interfaciale du système β-alanine/dodécan-1,12-ol/chlorure de sébacoyl ^[16]

Cette équipe a réalisé par la suite la synthèse d'un polyesteramide à partir de la β-alanine et de l'acide glycolique ^[17]. Dans un premier temps la β-alanine est transformée en N-chloroacétyl β-alanine que l'on transforme par la suite en carboxylate sous l'action de l'hydroxyde de sodium. Le composé obtenu conduit par polycondensation en masse à 130-170 °C au polyesteramide alterné correspondant (Figure 2). L'étude thermique réalisée par analyse calorimétrique différentielle (DSC) révèle que les températures de transition vitreuse (25 °C) et de fusion (147 °C) sont inférieures à celles du polyglycolide (37 °C et 222 °C).

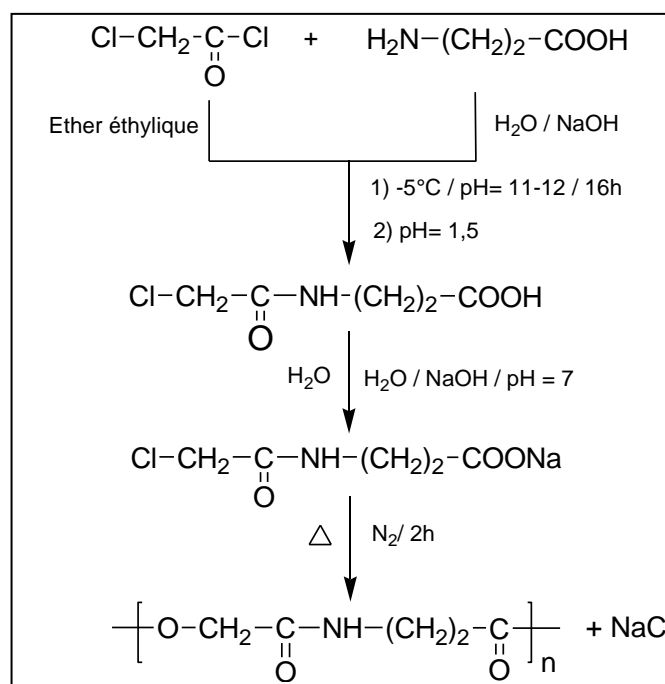


Figure 2: Synthèse d'un polyesteramide alterné par polycondensation en masse de la N-chloroacétyl β-alanine ^[17]

Aucune étude publiée jusqu'ici n'ayant décrit la synthèse de polyesteramides dérivés de l' ϵ -caprolactone et de la β -alanine, nous nous intéressons dans ce chapitre à leur synthèse et leur caractérisation. Nous nous proposons d'étudier dans un premier temps la polycondensation en masse d'un mélange CL/ β -Ala équimolaire, pris comme système modèle, avant d'étendre notre étude à différentes compositions.

II. Etude sur un système modèle équimolaire ϵ -caprolactone/ β -alanine

II.1. Méthode de synthèse

La polycondensation de la CL avec la β -Ala est réalisée en trois phases pour conduire au polyesteramide correspondant PCBS-50/50 selon le schéma réactionnel Figure 3.

- Dans la première phase, le mélange CL/ β -Ala est agité à une température de 200 °C sous courant d'azote pendant 1 h pour réaliser l'aminolyse de la CL par la β -Ala et former le dimère correspondant.
- La deuxième phase, réalisée elle aussi sous courant d'azote à 200 °C pendant 1h mais en présence de 0,2 % en masse du $\text{Ti}(\text{OBu})_4$, permet la transformation du mélange obtenu en fin de la première phase en oligomères.
- La croissance des chaînes des polyesteramides est réalisée au cours d'une troisième phase qui consiste à agiter le mélange réactionnel pendant 4 h à 240 °C sous une pression de 0,1 mbar.

L'introduction dans le milieu réactionnel du $\text{Ti}(\text{OBu})_4$ dès la première phase aurait pour effet de favoriser l'homopolymérisation de la CL ^[18,19] au détriment de sa copolymérisation avec la β -Ala. C'est donc dans le but de minimiser l'évolution du système dans cette voie que nous avons réalisé cette phase en l'absence de catalyseur. L'analyse par RMN du mélange obtenu en fin de cette première phase montre cependant que la réaction ne se limite pas à la formation du dimère issu de l'aminolyse de la CL par la β -Ala mais qu'elle évolue plutôt vers la formation d'un mélange d'oligomères α -hydroxy ω -carboxy dont la structure sera discutée au paragraphe II-2.

$\text{Ti}(\text{OBu})_4$ est introduit dans le milieu réactionnel en début de la deuxième phase pour catalyser la polycondensation de ces oligomères. En fin de deuxième phase (200 °C), le mélange réactionnel est constitué d'un polymère de masse molaire relativement faible. La troisième phase, à 240 °C et en présence de $\text{Ti}(\text{OBu})_4$, permet d'atteindre des masses molaires plus importantes et d'aboutir au polyesteramide attendu (PCBS-50/50). Cependant, la réaction doit être arrêtée après 4 h en raison d'une augmentation importante de la viscosité du milieu réactionnel. D'autre part, une élévation de la température au-delà de 240 °C conduit à

une dégradation du PEA. L'évolution de la troisième phase a été suivie par chromatographie d'exclusion stérique (CES) (voir paragraphe II-5).

Nous avons également examiné l'activité catalytique de l'acétate de zinc, qui est un catalyseur efficace pour la polycondensation en masse des diesters avec les mélanges diamine/diol ^[20]. Cependant, les essais réalisés sur le système CL/β-Ala ont conduit à des masses molaires nettement plus faibles que celles obtenues avec Ti(OBu)₄ (Tableau 6, page 54).

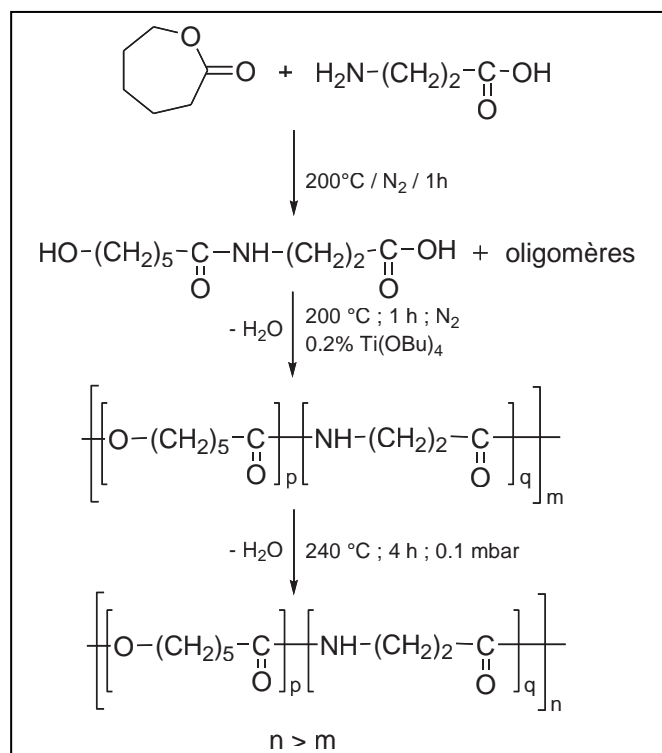


Figure 3 : Synthèse d'un polyesteramide à partir d'un mélange équimolaire d'ε-caprolactone et de β-alanine

II.2. Caractérisation du mélange obtenu en fin de la première phase

L'analyse du spectre RMN ¹H du mélange obtenu en fin de la première phase (Figure 4) indique clairement qu'il n'y a pas uniquement formation du dimère attendu, car des résonances relatives, d'une part à des enchaînements purement ester (C-C-C) ou amide (B-B-B), et d'autre part à des enchaînements mixtes ester-amide (B-C-B, C-B-C, ...) sont présents dans le spectre.

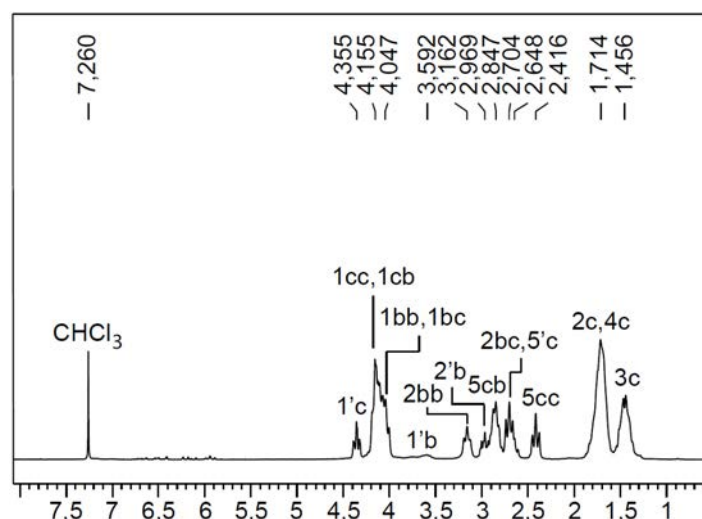


Figure 4 : Spectre RMN ^1H du produit obtenu en fin de 1^{ère} phase (200 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 (v/v))

- Enchaînements purement ester (C-C-C)

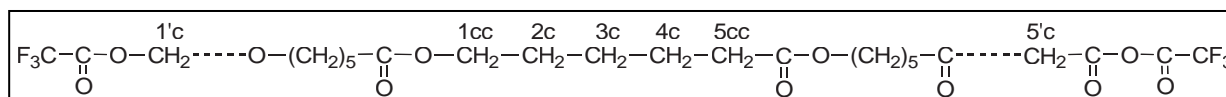


Figure 5 : Enchaînement C-C-C

Les signaux relatifs aux enchaînements C-C-C ont été identifiés en se référant au spectre de la PCL (Annexe I. Figure. 2). Les protons méthyléniques en α de l'oxygène (1cc) et du carbonyle (5cc) résonnent respectivement à 4,15 et 2,42 ppm. Les signaux de 2c et 4c confondus apparaissent à 1,71 ppm alors que celui de 3c, légèrement plus blindé, est situé à 1,45 ppm. Le signal apparaissant à 4,35 ppm est relatif à un méthylène terminal (1'c) assez déblindé suite à l'estérification de OH par l'anhydride trifluoroacétique. Le signal situé à 2,65 ppm correspond pour sa part au méthylène terminal (5'c) en α de la fonction acide carboxylique trifluoroacétylée.

- Enchaînements purement amide (B-B-B)

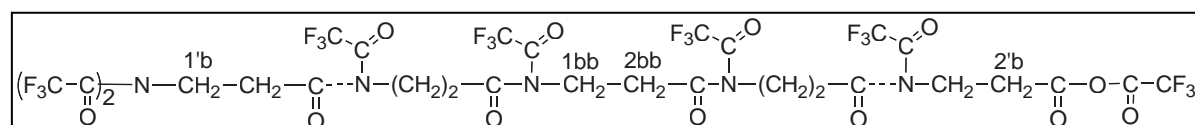


Figure 6 : Enchaînement B-B-B

La présence de cet enchaînement est indiquée par les signaux situés à 3,59 ; 4,05 ; 3,16 et 2,97 ppm, que l'on attribue respectivement aux protons méthyléniques 1'b, 1bb, 2bb et 2'b. Cette attribution sera justifiée lors de l'analyse par RMN 2D de PCBS-50/50 (Paragraphe II-3-3).

- Enchaînements mixtes

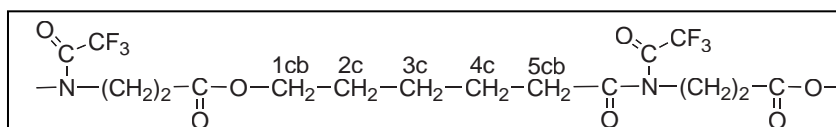


Figure 7 : Enchaînement B-C-B

La présence d'enchaînements où une unité CL est insérée entre deux unités β-Ala est détectée essentiellement par le déblindage des protons méthyléniques en α du carbonyle (5cb : 2,85 ppm) par rapport à 5cc (2,42 ppm). Par contre, la résonance des protons méthyléniques en α de l'oxygène (1cb : 4,15 ppm) n'est pas influencée par cette modification (1cc : 4,15 ppm). De même, les résonances des protons 2c, 3c et 4c sont confondues avec celles de leurs homologues de l'enchaînement C-C-C.

- Enchaînements ayant une unité β-Ala insérée entre deux unités CL

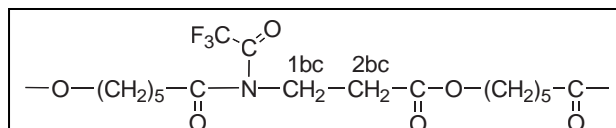


Figure 8 : Enchaînement C-B-C

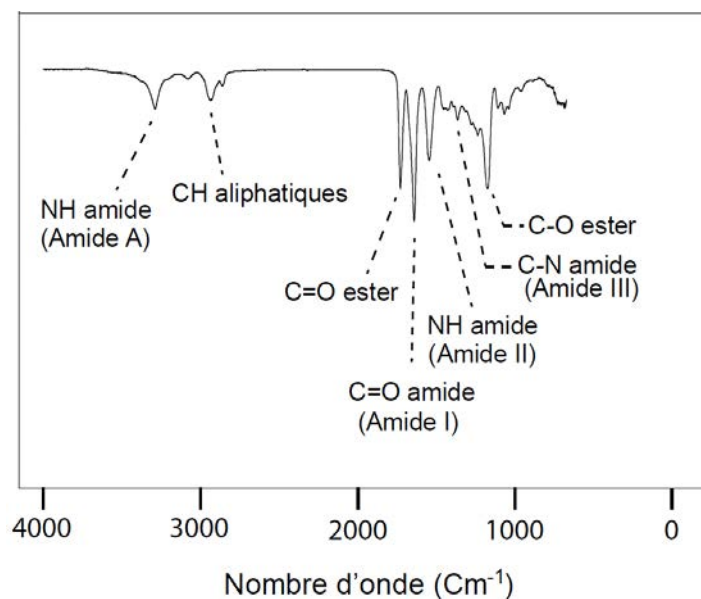
C'est principalement la résonance des protons en α du carbonyle (2bc) qui est modifiée. Elle subit un blindage de 0,47 ppm par rapport à 2bb (2bc : 2,70 ppm, 2bb : 3,16 ppm). Par contre, le méthylène en α de l'azote ne subit aucun changement (1bc : 4,05 ppm et 1bb : 4,05 ppm).

II.3. Caractérisation structurale du polyesteramide obtenu en fin de la troisième phase

Les analyses ont été réalisées sur le polymère brut (PCBS-50/50) n'ayant subi aucune opération de purification.

II.3.1. Analyse par IRTF

Le spectre IRTF du PCBS-50/50 (Figure 9) montre les principales bandes d'absorptions relatives à la fonction ester, à la fonction amide et aux segments aliphatiques. Ce spectre nous servira de référence lors de l'étude de l'extension de ce procédé à différentes compositions CL/β-Ala. Les différentes fréquences de vibration sont consignées dans le tableau 1.



Amide A : Vibration d'élongation Amide II : Vibration de déformation
Amide I : Vibration d'élongation Amide III : Vibration d'élongation

Figure 9 : Spectre IRTF du PCBS-50/50

Tableau 1 : Attribution des différentes vibrations relevées sur le spectre IRTF du PCBS-50/50

| Nombre d'onde (cm ⁻¹) | | | | | | |
|-----------------------------------|------------------|--------------|--------------|--------------------|------------------|-------------------|
| NH (Amide A) | NH (Amide II) | C-O ester | C=O ester | C-N (Amide III) | C=O (Amide I) | CH aliphatique |
| 3292,00 | 1545,07 | 1180,61 | 1731,07 | 1368,61 | 1639,28 | 2938,68 |

II.3.2. Analyse par RMN ¹H

Le spectre RMN ¹H du PCBS-50/50 obtenu en fin de polycondensation (Figure 10) est pratiquement identique à celui du produit issu de la première phase déjà analysé et interprété. La principale modification relevée concerne la disparition quasi-totale des signaux relatifs aux groupes terminaux 1'c, 1'b, 2'b et 5'c apparaissant respectivement à 4,36; 3,76; 2,99 et 2,64 ppm sur le spectre Figure 4. Ceci témoigne de la croissance des chaînes macromoléculaires au cours des deuxième et troisième phases. L'attribution des différents signaux relatifs aux enchaînements ester, amide ou mixtes conduit aux résultats consignés dans le tableau 2.

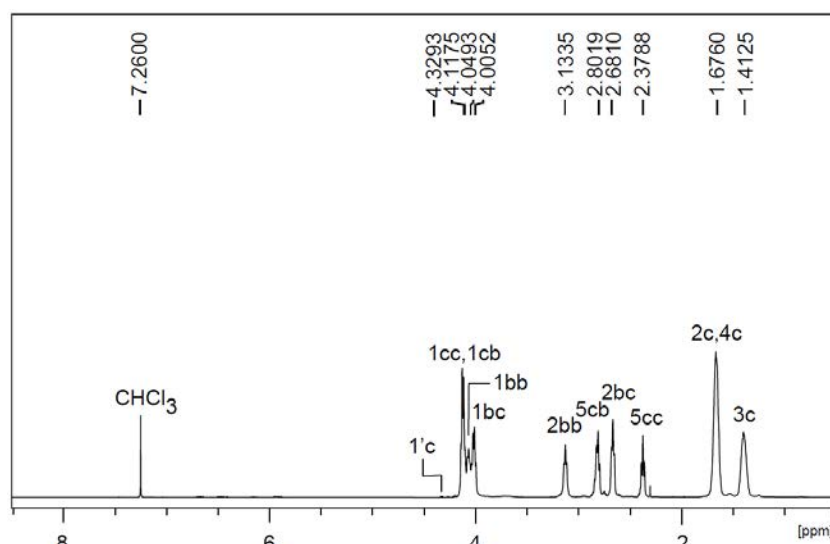


Figure 10 : Spectre RMN ^1H du PCBS-50/50 (500 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 (v/v))

Tableau 2 : Attribution des signaux du spectre RMN ^1H du PCBS-50/50 (500 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 (v/v))

| $ \begin{array}{c} \text{1cc} \quad \text{2c} \quad \text{3c} \quad \text{4c} \quad \text{5cc} \\ \text{C}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{C} \\ \text{1cb} \quad \text{2c} \quad \text{3c} \quad \text{4c} \quad \text{5cb} \\ \text{B}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{B} \end{array} $ | |
|--|-----------------------------|
| $ \begin{array}{c} \text{F}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{B} \\ \text{1bb} \quad \text{2bb} \\ \text{F}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{C} \\ \text{1bc} \quad \text{2bc} \end{array} $ | |
| Protons | Déplacement chimiques (ppm) |
| 3c | 1,41 |
| 2c,4c | 1,67 |
| 5cc | 2,37 |
| 2bc | 2,68 |
| 5cb | 2,80 |
| 2bb | 3,13 |
| 1bc | 4,00 |
| 1bb | 4,04 |
| 1cc,1cb | 4,11 |

II.3.3. Analyse par RMN ^{13}C

Pour parvenir à attribuer les signaux apparaissant sur le spectre RMN ^{13}C aux différents carbones de PCBS-50/50 (Figure 11) nous avons eu recours à la RMN 2D.

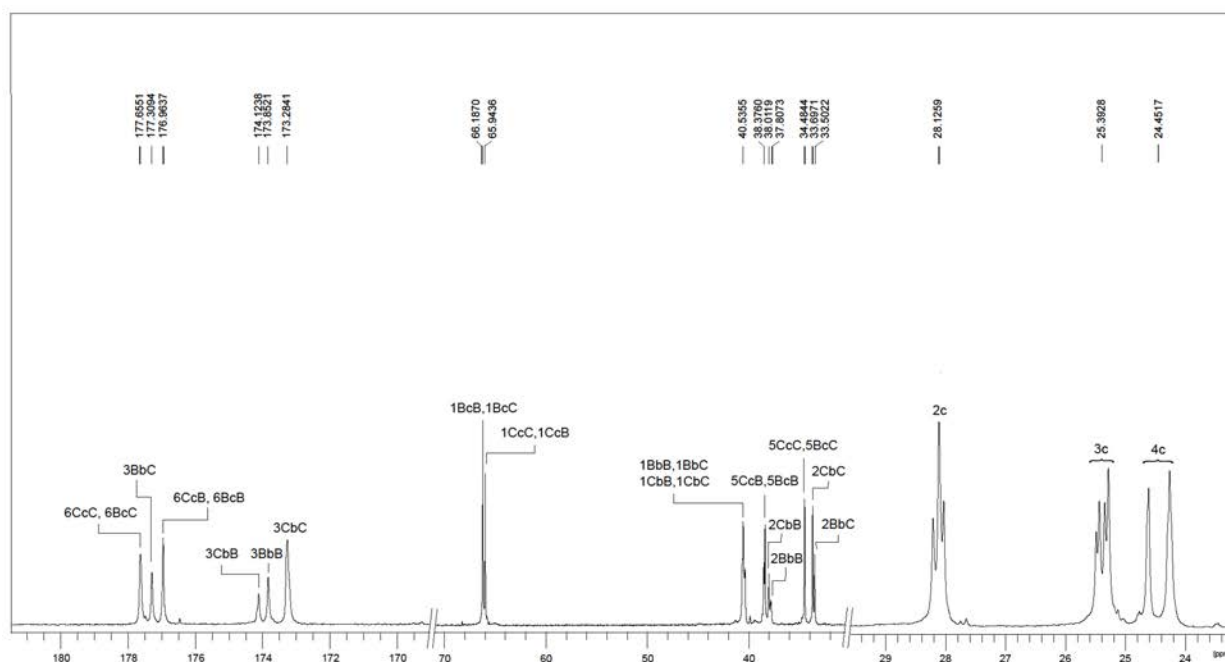


Figure 11 : Spectre RMN ^{13}C du PCBS-50/50 (500 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 (v/v))

- Résonance des carbones des carbonyles ester et amide

La résonance des carbonyles (région 170-180 ppm) montre six signaux distincts : deux relatifs aux enchaînements C-C-C et B-B-B et quatre autres, relatifs à des enchaînements mixtes. La résonance d'un carbonyle dans un enchaînement mixte est donc nettement influencée par la nature des deux unités adjacentes. Les différents enchaînements mixtes possibles sont regroupés dans le tableau 3.

Pour nommer sans ambiguïté tous les carbones de ces triades nous avons été amenés à modifier notre notation en introduisant des majuscules : Par exemple, 6CcB représente le carbone 6 d'une unité CL (6c) entourée à gauche d'une unité CL (C) et à droite d'une unité β -Ala (B), l'orientation de l'unité se faisant de l'hétéroatome de l'unité considérée (toujours à gauche) vers la droite.

Tableau 3 : Enchaînements mixtes envisagés pour PCBS-50/50

| | |
|--|---|
| $\text{B} - \text{O} - (\text{CH}_2)_5 - \underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}} - \text{B}$ <p style="text-align: center;">6BcB</p> | $\text{CL} - \text{NH} - (\text{CH}_2)_2 - \underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}} - \text{CL}$ <p style="text-align: center;">3CbC</p> |
| $\text{B} - \text{NH} - (\text{CH}_2)_2 - \underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}} - \text{CL}$ <p style="text-align: center;">3BbC</p> | $\text{CL} - \text{NH} - (\text{CH}_2)_2 - \underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}} - \text{B}$ <p style="text-align: center;">3CbB</p> |
| $\text{CL} - \text{O} - (\text{CH}_2)_5 - \underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}} - \text{B}$ <p style="text-align: center;">6CcB</p> | $\text{B} - \text{O} - (\text{CH}_2)_5 - \underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}} - \text{CL}$ <p style="text-align: center;">6BcC</p> |

L'attribution des signaux relatifs aux différents carbonyles est réalisée grâce à un spectre 2D HMBC (Figure 12a) : la corrélation des protons 5cc avec le carbonyle adjacent dans l'enchaînement C-C-C conduit à attribuer le signal apparaissant à 177,65 ppm au carbone du carbonyle 6CcC. Ce dernier présente également sur le spectre HMBC deux taches de corrélation, l'une avec les protons 1cc et l'autre avec les protons 2c et 4c. Ce sont donc les protons 1cb qui sont corrélés avec le carbone 3CbC auquel on attribue le signal apparaissant à 173,28 ppm. Les corrélations des protons 2bc, 5cb, 1bb respectivement avec les carbonyles 3CbC, 6Bcb (ou 6CcB) et 3BbC conduisent à attribuer à ces derniers les résonances correspondantes indiquées dans le tableau 4. Les protons 2bb sont corrélés à la fois avec le carbone 3BbB (triade B-B-B) et avec le carbone 3CbB (triade C-B-B), auxquels nous attribuons respectivement les résonances situées à 173,85 et 174,12 ppm. La distinction entre ces deux résonances sera justifiée au quatrième chapitre (pages 117-118). Signalons enfin que les résonances des carbonyles 6BcB et 6CcB ainsi que celles des carbonyles 6CcC et 6BcC sont confondues deux à deux. Il apparaît ainsi que contrairement aux carbonyles des unités β-Ala, ceux des unités CL ne sont influencés que par la nature de l'unité à laquelle ils sont directement connectés.

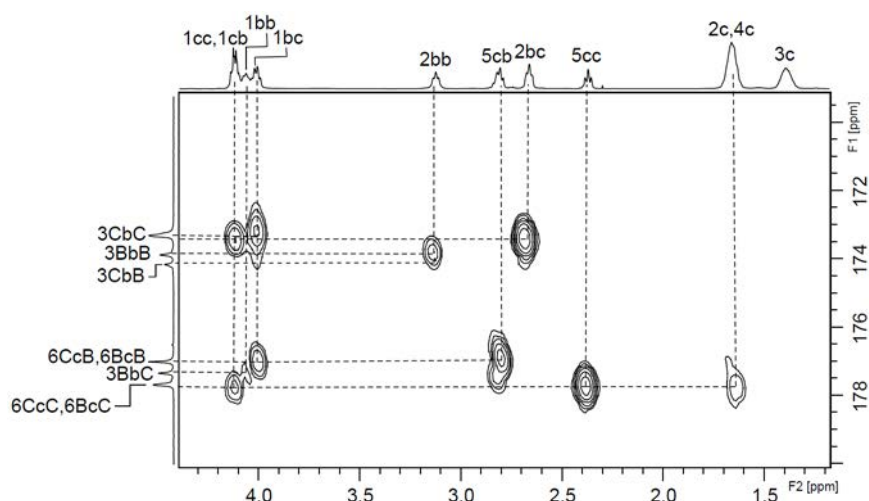
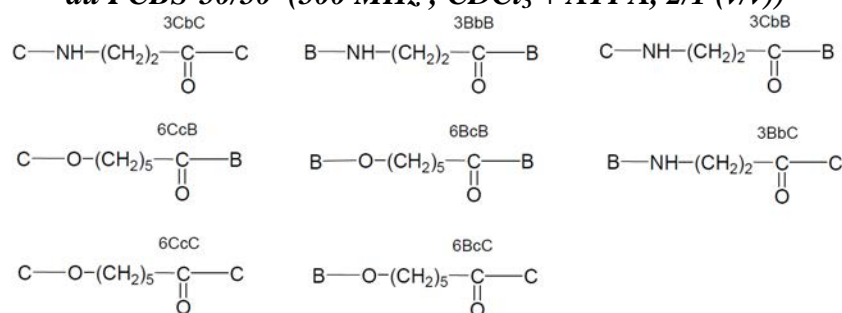


Figure 12a : Spectre HMBC du PCBS-50/50 (500 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 (v/v)) (Région : 170-180 ppm)

Tableau 4 : Attribution des résonances des carbones des carbonyles du spectre RMN ^{13}C du PCBS-50/50 (500 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 (v/v))



| Carbonyle | Déplacement chimiques (ppm) |
|-----------|-----------------------------|
| 3CbC | 173,28 |
| 3BbB | 173,85 |
| 3CbB | 174,12 |
| 6CcB 6BcB | 176,96 |
| 3BbC | 177,30 |
| 6CcC 6BcC | 177,65 |

- Résonances des carbones méthyléniques des unités CL

En se référant au spectre de la PCL (Annexe I. Figure. 3), les signaux situés à 65,94, 34,48, 28,12, 25,39 et 24,45 ppm sont attribués aux carbones du motif central $-(\text{CH}_2)_5-$ de la triade C-C-C. Cette attribution est confirmée par les corrélations avec les hydrogènes en α qui apparaissent sur le spectre 2D HMBC (Figures 12b et 12c). Ces résonances sont en partie modifiées lorsqu'on passe de l'enchaînement C-C-C aux enchaînements mixtes. C'est ainsi que le signal à 65,94 ppm correspondant au carbone en α de l'oxygène du motif central de la triade C-C-C se déplace à 66,18 ppm dans les triades B-C-B et B-C-C. Ceci est confirmé par la présence, sur le spectre HMBC, de deux taches de corrélation avec les protons 2c, 4c et 3c. Dans la triade C-C-B, la résonance de ce carbone est confondue avec celle de son homologue

de la triade C-C-C. L'effet déblindant de l'azote trifluoroacétylé se manifeste également au niveau de la résonance des carbones 5BcB et 5CcB (38,37 ppm) et se traduit par un déplacement de leur résonance de 4 ppm par rapport à celle de 5CcC. Les carbones 2c, 3c et 4c des triades mixtes ne subissent, pour leur part, aucune modification par rapport à leurs homologues de l'enchaînement C-C-C.

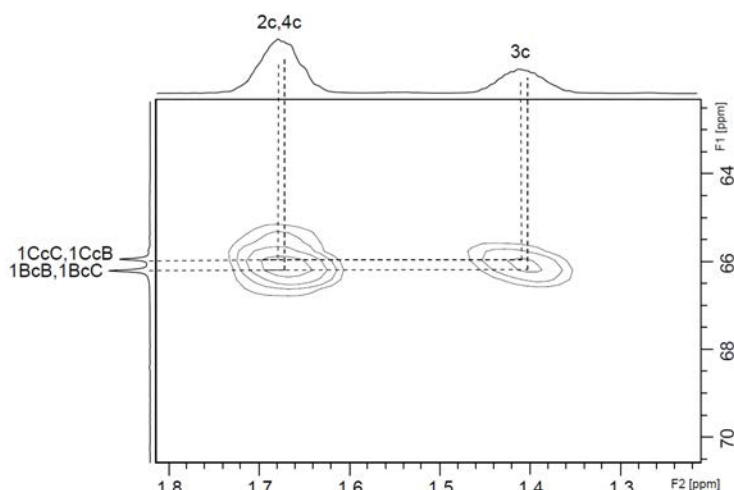


Figure 12b : Spectre HMBC du PCBS-50/50 (500 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 (v/v)) (Région : 62-70 ppm)

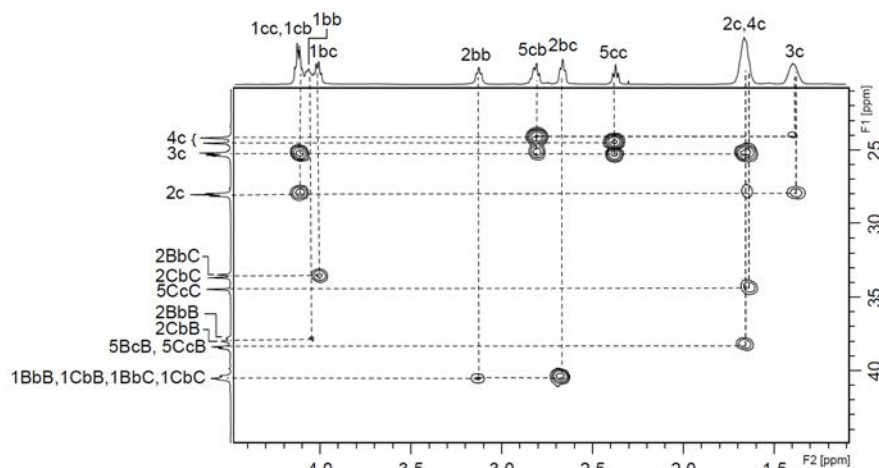


Figure 12c : Spectre HMBC du PCBS-50/50 (500 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 (v/v)) (Région : 24-45 ppm)

- Carbones des méthylènes des unités β -Ala

La résonance du carbone du méthylène en α de l'azote, plus déblindé que celui situé en α du carbonyle, n'est que très peu modifiée par la nature de l'enchaînement. Le signal qui apparaît à 40,53 ppm est attribué à ce carbone pour les triades B-B-B, C-B-B, B-B-C et C-B-C. Le spectre 2D HMBC (Figures 12c) montre une corrélation plus intense de ces carbones

avec les protons 2bc qu'avec les protons 2bb ce qui laisse penser que les enchaînements mixtes sont plus abondants que les enchaînements β -Ala BB.

La situation en est totalement différente pour le carbone du méthylène en α du carbonyl puisque le spectre fait apparaître quatre signaux distincts relatifs l'un à la triade B-B et les trois autres aux triades mixtes. L'attribution de ces signaux repose essentiellement sur le spectre HSQC du PCBS-50/50 (Figures 13a et 13b) qui fait apparaître clairement toutes les tâches relatives aux différentes corrélations. L'attribution s'appuie également sur le fait que le groupe amide N-trifluoroacétylé présente un effet déblindant supérieur à celui de la fonction ester. Les signaux situés à 38,01 et 37,80 ppm correspondent de ce fait respectivement aux carbones 2CbB et 2BbB et les signaux à 33,69 et 33,50 ppm respectivement aux carbones 2CbC et 2BbC.

Les attributions issues de cette analyse sont consignées dans le tableau 5.

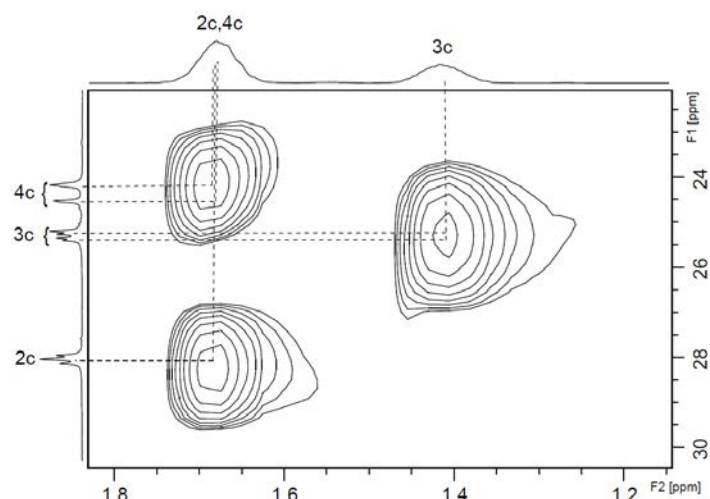


Figure 13a : Spectre HSQC du PCBS-50/50 (500 MHz ; $CDCl_3$ + ATFA, 2/ 1 (v/v)) (Région : 23-30 ppm)

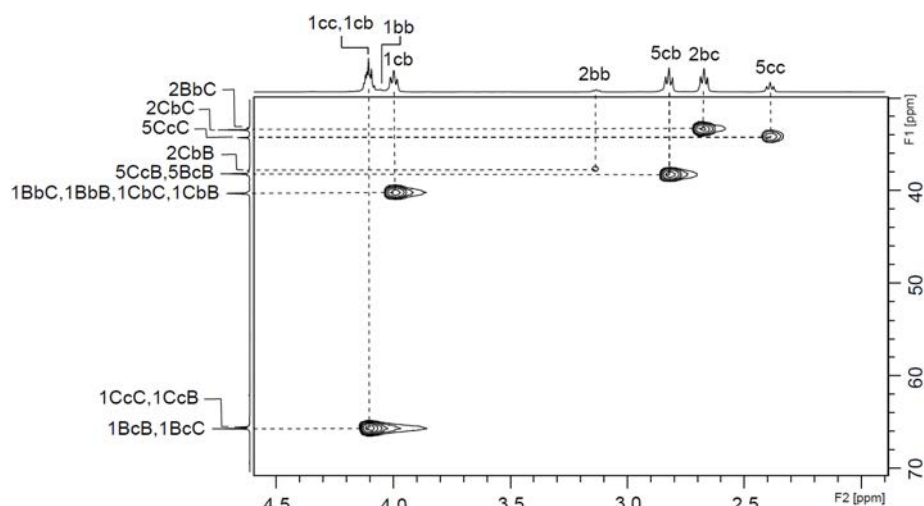
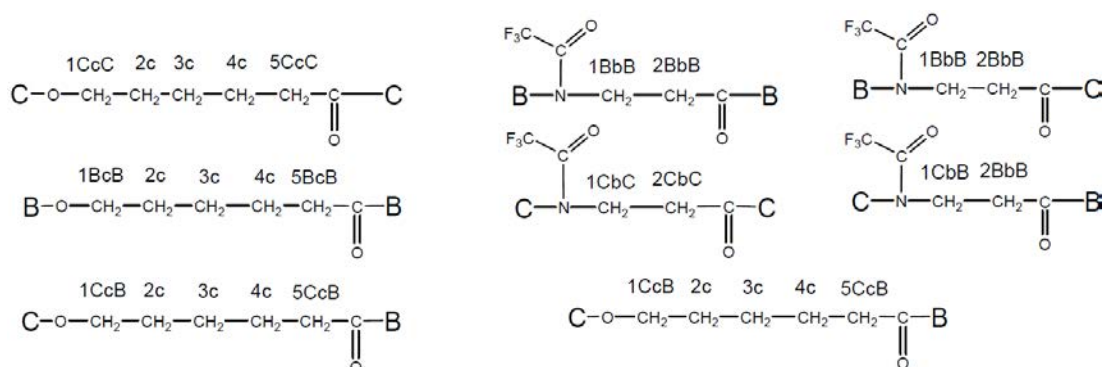


Figure 13b : Spectre HSQC du PCBS-50/50 (500 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/ 1 (v/v)) (Région : 30-70 ppm)

Tableau 5 : Attribution des résonances des carbones des méthylènes relevées sur le spectre RMN ^{13}C du PCBS-50/50 (500 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 (v/v))



| Carbones | Déplacement chimiques (ppm) |
|---------------------|-----------------------------|
| 1CcC 1CcB | 65,94 |
| 5CcC 5BcC | 34,48 |
| 2c | 28,12 |
| 3c | 25,39 |
| 4c | 24,45 |
| 1BcB 1BcC | 66,18 |
| 5BcB 5CcB | 38,37 |
| 1BbB 1BbC 1CbB 1CbC | 40,53 |
| 2CbB | 38,01 |
| 2CbC | 33,69 |
| 2BbB | 37,80 |
| 2BbC | 33,50 |

II.4. Mécanismes

En début de première phase, une compétition s'établit entre la dimérisation de la β-alanine, l'aminolyse de l'ε-caprolactone et l'acidolyse de l'ε-caprolactone. Ces réactions conduisent respectivement aux dimères D1, D2 et D3 (Figure 14).

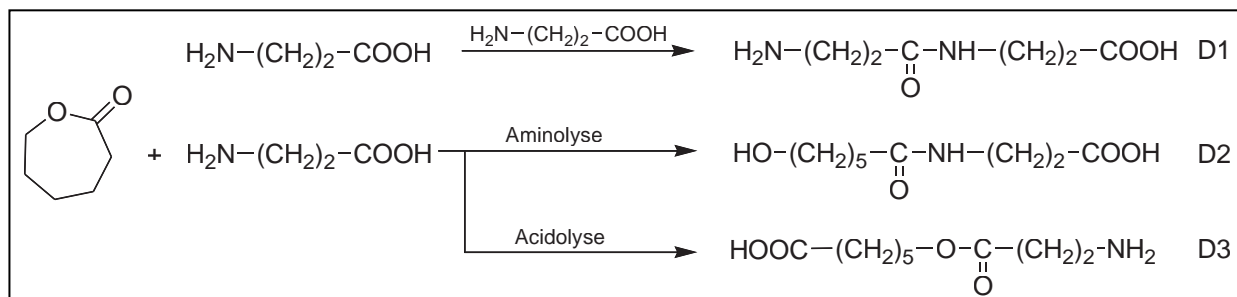


Figure 14 : Réactions pouvant intervenir en début de première phase

Nous avons jugé intéressant de réaliser quelques essais sur les systèmes modèles CL/dodécylamine (DA) et CL/acide dodécanoïque (AD) (Figure 15) pour discuter des deux voies possibles d'ouverture de la CL (aminolyse et acidolyse).

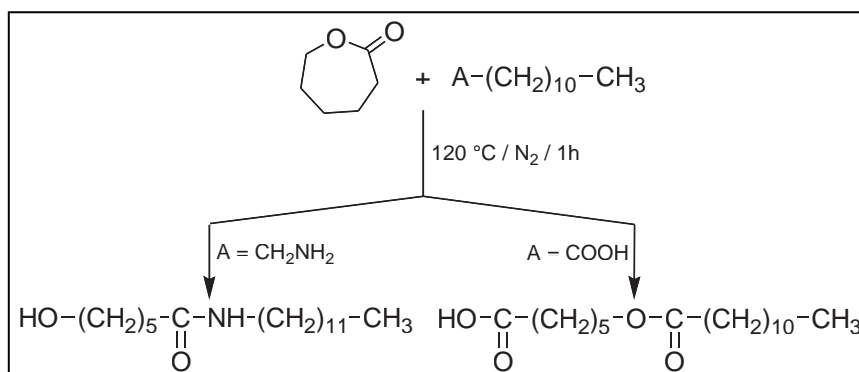


Figure 15 : Réactions modèles CL/DA et CL/AD

- Essai 1 : Un mélange équimolaire CL/DA est agité à 120 °C pendant 1 h en l'absence de catalyseur. Le spectre RMN ^1H du produit résultant (Figure 16A) montre la formation de l'amide hydroxylé attendu et la présence d'enchaînements PCL. la présence d'une faible proportion de CL résiduelle est également notée (résonance $\text{H}_{5\text{CL}}$).
- Essai 2 : Un mélange équimolaire CL/AD ne subit pour sa part aucune évolution dans les mêmes conditions (Figure 16B).

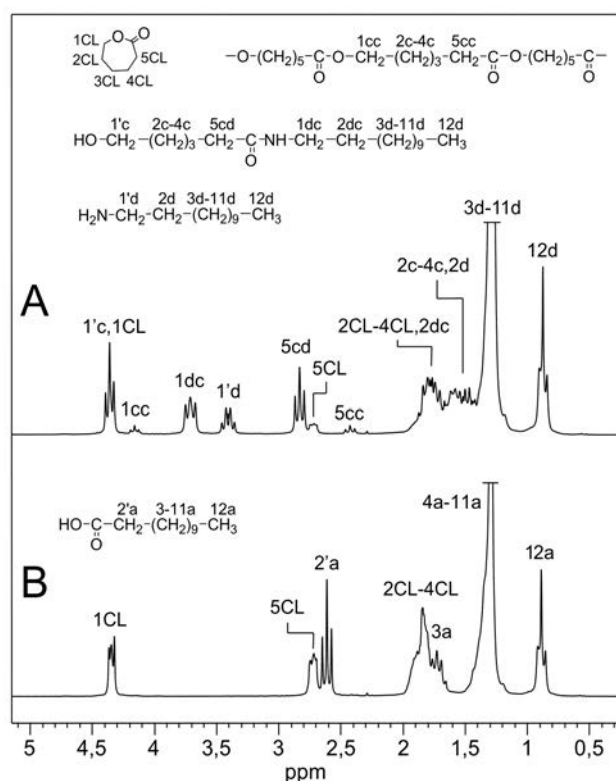


Figure 16 : Spectres RMN ^1H des produits des réactions modèles : (A) CL/dodécylamine et (B) CL/acide dodécanoïque (200 MHz, CDCl_3/TFA 2/1 vol/vol, ref $\delta(\text{CHCl}_3) = 7,26$ ppm)

Ces résultats permettent de conclure que l'aminolyse de l'ε-caprolactone est favorisée par rapport à son acidolyse dans nos conditions de réaction. En début de réaction, il y a donc formation de D2 plutôt que de D3.

Après formation de D1 et de D2, la croissance des chaînes du polymère se fait selon trois voies : (i) polyamidification de D1 conduisant à l'oligo (β-alanine) α-amino-ω-carboxy O1, (ii) polymérisation par ouverture de cycle de la CL initiée par les groupes amine de D1 ou par les groupes hydroxy de D2 conduisant respectivement aux oligomères α-hydroxy-ω-carboxy O2 et O3 et (iii) polyestérification de D2 conduisant à l'oligomère α-hydroxy-ω-carboxy O4 (Figure 17). Dans la dernière étape de ce processus, la copolycondensation des mélanges O1-4 et le déroulement possible réactions d'interéchange conduisent au polyesteramide statistique PCBS-50/50.

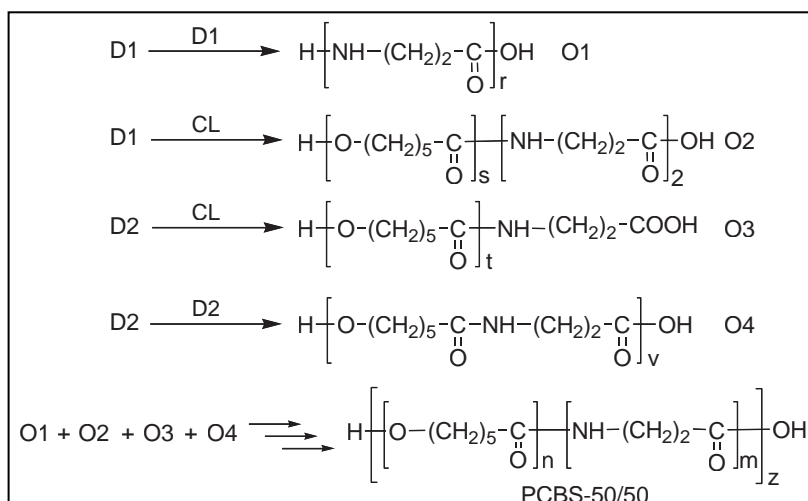


Figure 17 : Réactions impliquées dans la formation de PCBS-50/50

II.5. Composition et masses molaires du PCBS-50/50

La composition du PCBS-50/50 correspond au rapport du nombre d'unités CL sur celui des unités β-Ala. Elle est évaluée par RMN ^1H en se basant sur les intensités relatives des signaux spécifiques de ces deux types d'unités (Figure 18):

- La présence des unités CL est traduite en partie par le signal 5cc (enchaînement purement ester) et en partie par le signal 5cb (enchaînement mixte)
- La présence des unités β-Ala est traduite en partie par le signal 2bb (enchaînement purement amide) et en partie par le signal 2bc (enchaînement mixte)

Ces quatre signaux, apparaissent dans la région 2,3-3,3 ppm et ne présentent aucun chevauchement.

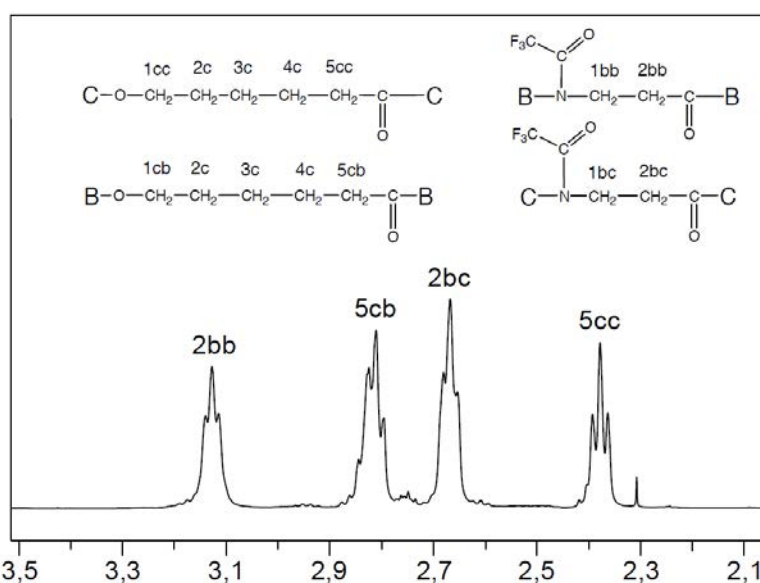


Figure 18 : RMN ^1H du PCBS-50/50 (500 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/ 1 (v/v))
(Région : 2,1-3,5 ppm)

La composition du PCBS-50/50 peut donc être calculée simplement :

$$CL/\beta\text{-Ala} = (I_{5cc} + I_{5cb})/(I_{2bc} + I_{2bb}) = 51/49$$

Ce résultat indique que le PCBS-50/50 présente pratiquement la même composition que celle du mélange équimolaire CL/β-Ala utilisé initialement dans la préparation de ce copolymère.

Les masses molaires du PCBS-50/50 ont été déterminées par CES à 60 °C en utilisant le DMF comme éluant. Les analyses réalisées sur trois échantillons de PCBS-50/50 conduisent aux résultats regroupés Figure 19 et Tableau 6.

- Sur la Figure 19 apparaissent des courbes monomodales présentant une allure quasi-gaussienne.
- Les valeurs des masses molaires obtenues en utilisant l'acétate de zinc comme catalyseur indiquent que ce dernier présente une activité plus faible que Ti(OBu)₄ dans le cadre de cette réaction.
- l'augmentation de la durée de la troisième phase jusqu'à 4 h présente un effet tout à fait favorable sur la croissance des macromolécules qui se traduit par une nette augmentation des masses molaires.
- La valeur de la dispersité en masses molaires est toutefois relativement élevée. Le spectre RMN ne montre pas de résonance indiquant la présence de structures provenant de réactions secondaires. Il est difficile de donner une explication à ce phénomène. La polymérisation de la CL étant favorisée, cet élargissement pourrait être attribué à la présence de fractions de faible masse molaire riches en β-Ala dans le polymère.

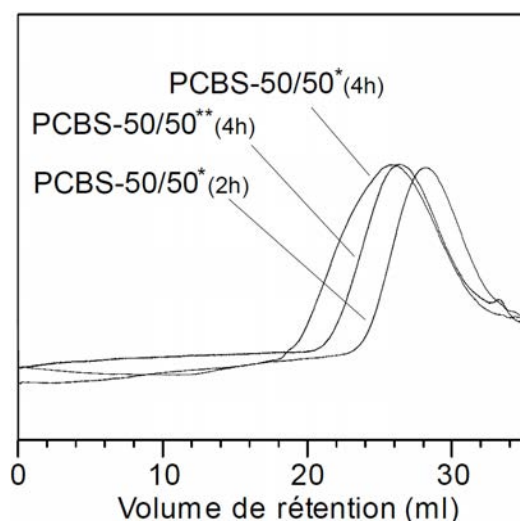


Figure 19 : Superposition de courbes CES du PCBS-50/50 synthétisé selon différentes conditions

Tableau 6 : Masses molaires moyennes et dispersités en masses molaires des échantillons de PCBS-50/50 déterminées par CES (DMF, étalonnage PMMA)

| PEAs | \overline{M}_n (g/mol) | \overline{M}_w (g/mol) | \overline{D}_M |
|-------------------|--------------------------|--------------------------|------------------|
| PCBS-50/50 *(2h) | 3900 | 10700 | 2,72 |
| PCBS-50/50 *(4h) | 12400 | 42800 | 3,44 |
| PCBS-50/50 **(4h) | 4900 | 19900 | 4,03 |

*Catalyseur $Ti(OBu)_4$; **Catalyseur $ZnOAc$

Conclusion

Il apparaît, à la lumière des résultats que nous venons de rapporter et de discuter, que la polycondensation en masse d'un mélange équimolaire d'ε-caprolactone et de β-alanine permet d'obtenir en trois phases le polyesteramide correspondant avec des masses molaires élevées. L'analyse par RMN indique la présence d'enchaînements ester, amide et mixtes. Le rapport ester/amide dans ce copolymère correspond à la composition initiale du mélange de monomères utilisé dans sa préparation.

Avant d'examiner la microstructure et les propriétés thermiques et mécaniques de ce polyesteramide, nous avons jugé intéressant de généraliser cette méthode de synthèse à des mélanges CL/β-Ala de différentes compositions dans le but (i) de faire ressortir son caractère général et (ii) d'examiner l'influence que pourrait présenter la composition du PEA sur ses propriétés.

III- Généralisation de la méthode de synthèse

La polycondensation de mélanges CL/β-Ala présentant différentes compositions s'effectue sans difficultés expérimentales dans les conditions précédentes, à l'exception du mélange CL/β-Ala 10/90. Nous avons constaté en effet dans ce dernier cas que le mélange réactionnel prend en masse et adhère sur la palette d'agitation dès le début de la troisième phase, empêchant la poursuite de la réaction. En comptant PCBS-50/50 déjà discuté ci-dessus, huit nouveaux polyesteramides PCBS-90/10-20/80 ont été obtenus au total. Ils ont été analysés par CES, IRTF et RMN 1H à l'état brut sans opération de purification.

Il faut signaler que l'augmentation de la fraction en β-Ala dans le mélange initial conduit à une diminution de la solubilité du polyesteramide dans les solvants d'analyse (Tableau 7). C'est pour cette raison que l'analyse par RMN 1H n'a pas pu être réalisée pour les PCBS-30/70 et PCBS-20/80 d'une part et que les PCBS-40/60-20/80 n'ont pas pu être analysés par CES d'autre part.

Tableau 7 : Tests de solubilité dans les solvants d'analyses RMN ET SEC des polyesteramides PCBS-90/10-20/80

| Polymères | CL/β-Ala | Solubilité dans CDCl ₃ /ATFA | Solubilité dans DMF |
|------------|----------|---|---------------------|
| PCL | 100/0 | + | + |
| PCBS-90/10 | 90/10 | + | + |
| PCBS-80/20 | 80/20 | + | + |
| PCBS-70/30 | 70/30 | + | + |
| PCBS-60/40 | 60/40 | + | + |
| PCBS-50/50 | 50/50 | + | + |
| PCBS-40/60 | 40/60 | + | - |
| PCBS-30/70 | 30/70 | - | - |
| PCBS-20/80 | 20/80 | - | - |

(+) soluble à froid ; (-) insoluble à froid et à chaud

III.1. Analyse par CES

Les masses molaires des PEAs (exprimées en eq. PMMA) sont regroupées dans le Tableau 8. Ces masses sont toutes inférieures à celles de l'homopolymère PCL synthétisé par polymérisation de la CL à 200 °C en présence de Ti(OBu)₄ et d'autant plus faibles que fraction de β-Ala dans le mélange initial augmente. Il semble donc que la présence de la β-Ala dans le milieu réactionnel ait un effet défavorable sur la croissance des macromolécules. Cet effet défavorable de la présence d'un aminoacide a été déjà constaté par Liu et col. ^[21] lors de la polycondensation de l'acide 11-aminoundécanoïque avec la CL. Il a par la suite été confirmé par Finlow et col. ^[22] lors d'une étude de la copolymérisation de l'acide L-lactique avec la glycine en masse en présence d'oxyde d'étain. Cependant aucune interprétation à ce phénomène n'a été signalée par l'une ou l'autre de ces deux équipes. Nous pensons que l'acide aminé pourrait jouer un rôle désactivant vis-à-vis du catalyseur, conséquence d'interactions acidobasiques des sites acide de Lewis de ce dernier avec l'azote de la fonction amine.

Tableau 8 : Masses molaires moyennes et dispersités en masses molaires des PEAs déterminées par CES (DMF, étalonnage PMMA)

| Polymères | \overline{M}_n (g/mol) | \overline{M}_w (g/mol) | \overline{D}_M |
|------------|--------------------------|--------------------------|------------------|
| PCL | 68900 | 136400 | 1,98 |
| PCBS-90/10 | 43900 | 92800 | 2,11 |
| PCBS-80/20 | 28600 | 66200 | 2,31 |
| PCBS-70/30 | 17100 | 43200 | 2,53 |
| PCBS-60/40 | 13300 | 36400 | 2,73 |
| PCBS-50/50 | 12400 | 42800 | 3,44 |
| PCBS-40/60 | - | - | - |
| PCBS-30/70 | - | - | - |
| PCBS-20/80 | - | - | - |

III.2. Analyse par IRTF

La Figure 20 représente l'évolution des caractéristiques spectroscopique IRTF des PEAs obtenus en fonction du rapport molaire CL/β-Ala. L'augmentation de la fraction molaire en CL dans le mélange initial, se traduit par une augmentation de l'intensité de la bande d'absorption des carbonyles des fonctions ester située à 1731 cm^{-1} . Ce résultat va dans le même sens que l'évolution des intensités des signaux observée sur les spectres RMN ^1H (Paragraphe III.3).

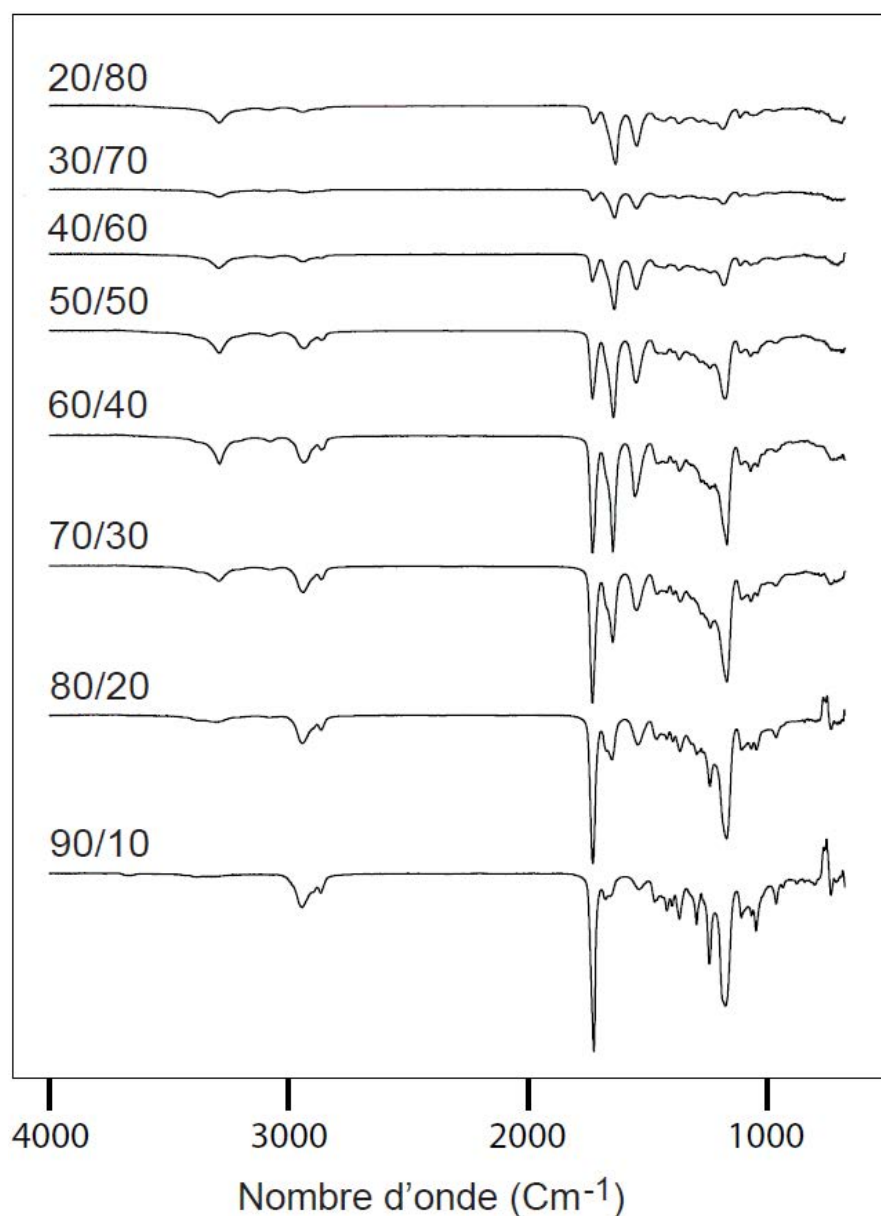


Figure 20 : Spectres IRTF des PEAs obtenus pour différents rapports molaires CL/ β -Ala

III.3. Analyse par RMN ^1H

Les spectres RMN ^1H des PEAs sont tous analogues à celui du PCBS-50/50 (Figure 21). Le passage d'un PEA à un autre se traduit par une variation des intensités relatives des différents signaux. C'est à partir des valeurs des intensités du couple de signaux (5cc/5cb : 2,37/2,80 ppm) d'une part et celles du couple de signaux (2bb/2bc 3,13/2,68 ppm) d'autre part qu'il est possible de caractériser la composition et la microstructure de ces PEAs. Les signaux 5cc, 2bb et (5cb et 2bc), représentatifs respectivement des enchaînements CL-CL (CC), β -Ala- β -Ala (BB) et mixtes (CB et BC), ne présentent en effet aucun chevauchement sur les différents spectres.

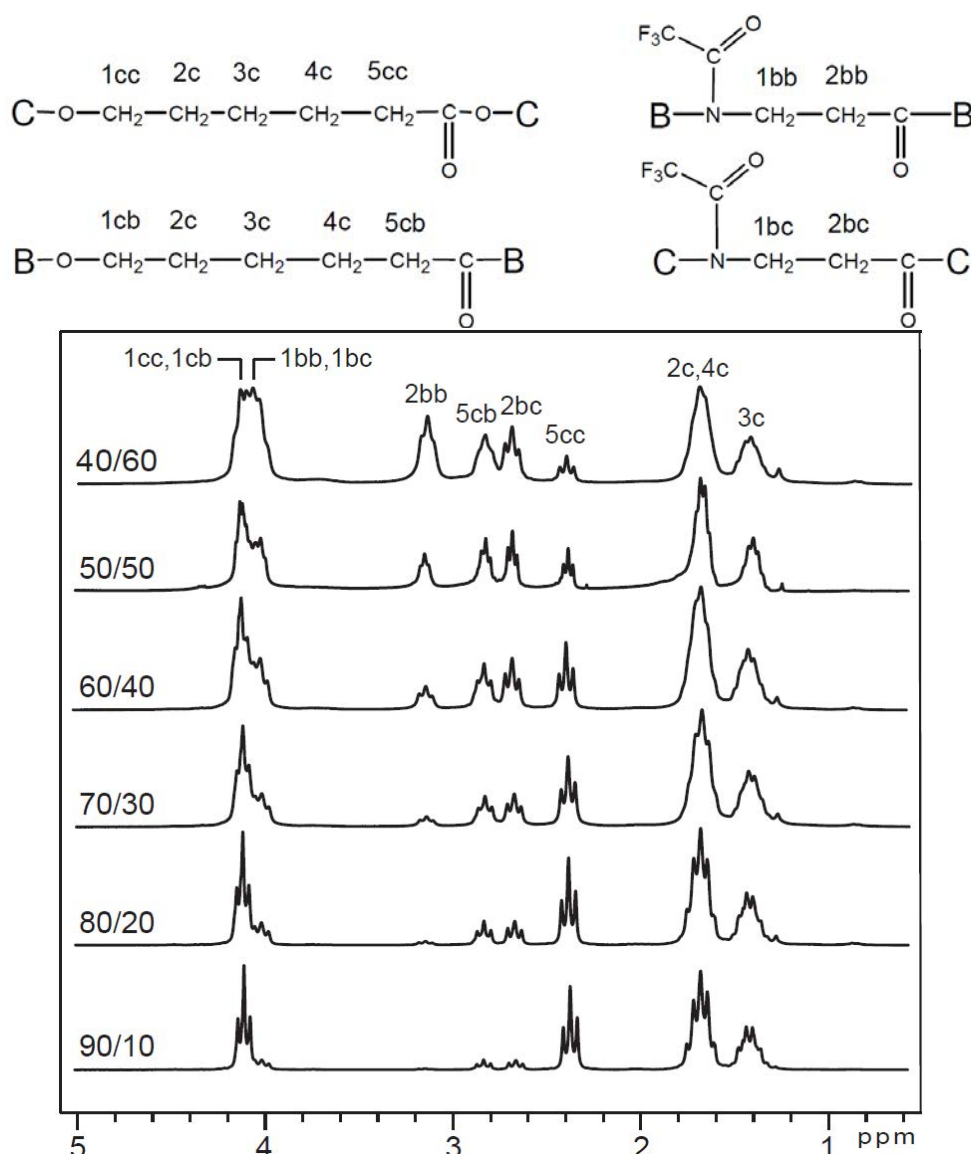


Figure 21 : Evolution des intensités de signaux des spectres RMN ^1H des polyesteramides PCBS-90/10-40/60 en fonction du rapport molaire initial CL/ β -Ala

- Composition des PCBS-90/10-40/60**

En passant de PCBS-90/10 à PCBS-40/60, l'intensité relative du signal 5cc diminue progressive. Parallèlement le signal 2bb augmente. Cela traduit l'enrichissement des PEAs en unités β -Ala au détriment des unités CL consécutif à la modification de la composition initiale qui passe de 90/10 à 40/60 (CL/ β -Ala : mol/mol). Ces spectres révèlent également une augmentation progressive des intensités relatives des signaux 5cb et 2bc lorsqu'on passe de PCBS-90/10 à PCBS-50/50 suivie d'une diminution en passant de PCBS-50/50 à PCBS-40/60. Cela indique que la proportion d'unités mixtes dans ces PEAs est maximale lorsque le mélange initial CL/ β -Ala est équimolaire. La composition des polyesteramides est déterminée comme précédemment à partir de l'expression :

$$\text{CL}/\beta\text{-Ala} = (I_{5cc} + I_{5cb}) / (I_{2bc} + I_{2bb})$$

Les résultats regroupés dans le Tableau 9 montrent que tous les PEAs présentent la même composition que celle du mélange initial. Cela indique que les conditions d'expérimentation, utilisées dans leur préparation, ne conduisent à aucune dégradation des unités CL ou β-Ala ni d'élimination des monomères au cours de la réaction.

- **Microstructure**

L'analyse de la microstructure des PEAs synthétisés passe par la détermination de l'indice de randomisation et les longueurs moyennes en nombre des différentes séquences basées sur des considérations probabilistes. Les probabilités de présence des unités CL et β-Ala (P_c et P_b) dans le PEA correspondent aux fractions molaires globales des unités CL (F_c) et des unités β-Ala (F_b).

$$P_c = F_c = \frac{I_{5cc} + I_{5cb}}{I_{5cc} + I_{5cb} + I_{2bb} + I_{2bc}} \quad P_b = F_b = \frac{I_{2bb} + I_{2bc}}{I_{5cc} + I_{5cb} + I_{2bb} + I_{2bc}}$$

Chacune des unités CL et β-Ala peut être engagée dans un enchaînement pur ou dans un enchaînement mixte. La probabilité de trouver une unité CL engagée dans un enchaînement mixte (P_{cb}) correspond à la fraction molaire des unités mixtes.

$$P_{cb} = F_{cb} = \frac{I_{5cb}}{I_{5cc} + I_{5cb} + I_{2bb} + I_{2bc}}$$

Le degré de randomisation (R) est défini comme étant le rapport entre la probabilité de présence d'unités mixtes (P_{cb}) divisé par le produit des probabilités de présence des unités CL et β-Ala dans le PEA.

$$R = \frac{P_{cb}}{P_c \times P_b}$$

Les longueurs moyennes en nombre des différentes séquences CL et β-Ala dans les chaînes macromoléculaires du PEA (L_c et L_b) sont définies par le rapport entre le nombre d'unités CL ou β-Ala et le nombre d'unités mixtes.

$$L_c = \frac{I_{5cb} + I_{5cc}}{I_{5cb}} \quad L_b = \frac{I_{2bc} + I_{2bb}}{I_{2bc}}$$

Les valeurs des fractions molaires, du degré de randomisation et des longueurs moyennes en nombre des séquences pour les différents PEAs synthétisés sont regroupées dans le Tableau 9. Il apparaît que le degré de randomisation est proche de 1 quelle que soit la composition

initiale du PEA. Cela indique que la distribution des unités ester et amide suit une statistique bernoullienne dans les six copolymères en accord avec les valeurs obtenues pour L_c et L_b .

Tableau 9 : Composition, degré de randomisation R et longueurs moyennes en nombre des séquences CL (L_c) et β -Ala (L_b) dans les chaînes des PCBS-90/10-40/60

| Polymères | CL/ β -Ala initial | CL/ β -Ala Expérimental | R | L_c | L_b |
|------------|--------------------------|-------------------------------|------|-------|-------|
| PCBS-90/10 | 90/10 | 87/13 | 0,98 | 7,57 | 1,17 |
| PCBS-80/20 | 80/20 | 76/24 | 1,09 | 3,88 | 1,20 |
| PCBS-70/30 | 70/30 | 68/32 | 1,07 | 2,85 | 1,38 |
| PCBS-60/40 | 60/40 | 58/42 | 1,11 | 2,09 | 1,54 |
| PCBS-50/50 | 50/50 | 51/49 | 1,16 | 1,64 | 1,80 |
| PCBS-40/60 | 40/60 | 40/60 | 1,10 | 1,46 | 2,41 |
| PCBS-30/70 | 30/70 | - | - | - | - |
| PCBS-20/80 | 20/80 | - | - | - | - |

IV. Analyses thermiques et mécaniques

Le comportement thermique des polyesteramides synthétisés a été examiné par analyse calorimétrique différentielle (DSC) et par analyse thermogravimétrique (ATG). Le comportement mécanique de ces matériaux a été évalué par essais de traction.

IV.1. Analyse thermique

Le Tableau 10 regroupe les résultats des analyses thermiques par DSC et ATG pour tous les copolymères synthétisés.

- **Analyse Calorimétrique Différentielle**

Les thermogrammes DSC des polyesteramides PCBS-90/10-20/80 (Figure 22) mettent en évidence la présence d'une transition vitreuse (T_g) à une température relativement faible mais toujours supérieure à celle de la PCL ($T_g = -64$ °C). L'écart est d'autant plus important que la fraction molaire en unités β -Ala dans le copolymère est importante (Figure 23). L'incorporation d'unités β -Ala dans les chaînes de PCL conduit en effet à l'établissement d'interactions cohésives, par liaisons hydrogène, entre les macromolécules qui augmentent la température de transition vitreuse.

Les thermogrammes des PCBS-90/10-60/40 présentent un endotherme de fusion compris entre 29-55 °C dont le minimum (29 °C) est obtenu pour le PCBS-80/20. Ce domaine de fusion correspond aux zones cristallines composées d'unités CL, plus abondantes dans les PCBS-90/10-60/40. Les enthalpies de fusion correspondantes diminuent lorsque la fraction molaire en β -Ala augmente en passant de 50 J/g (PCL) à 8 J/g (PCBS-60/40). Un pic de cristallisation est enregistré pour le PCBS-80/20 à 6 °C. D'autre part les PEAs renfermant

une fraction molaire en β -Ala supérieure ou égale à 50 mol-% (PCBS-50/50-20/80) présentent un endotherme de fusion très large et plat pour lequel un minimum apparaît dans l'intervalle 130-175 °C (Tableau 10). Ce domaine correspond probablement à la fusion de zones cristallines composées d'unités β -Ala plus abondantes dans les PCBS-50/50-20/80. Etant donné que le début et la fin de l'endotherme n'est peut pas être déterminé avec précision, les enthalpies de fusion correspondantes n'ont pas pu être calculées.

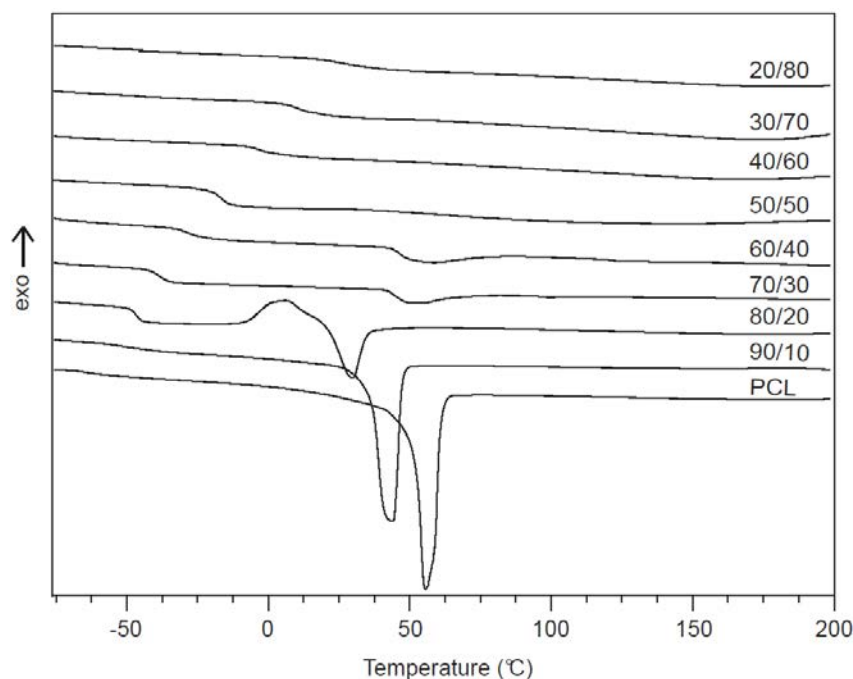


Figure 22 : Thermogrammes DSC des polyesteramides PCBS-90/10-20/80

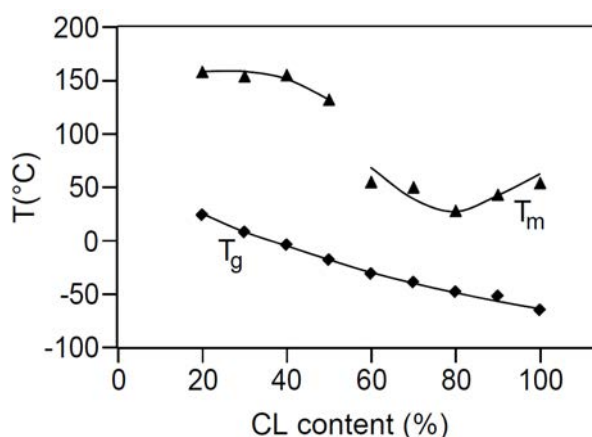


Figure 23 : Evolution de la température de transition vitreuse (T_g) et de la fusion (T_m) des PCBS-90/10-20/80 en fonction de la fraction en CL

- **Analyse Thermogravimétrique**

L'étude de la dégradation par ATG met en évidence la stabilité de ces copolymères jusqu'au moins 306°C. Les températures de perte de masse de 5% ($T_{d,5\%}$) des divers

polyesteramides sont toutes supérieures à celle de la PCL. Il est toutefois surprenant que les valeurs les plus élevées de ces températures correspondent aux copolymères le moins riche en unité β-Ala.

Tableau 10 : Résultats des analyses thermiques par DSC et ATG des polyesteramides

| Polymère | T _g (°C) | T _m (°C) | T _c (°C) | ΔH _m (J/g) | T _{d,5%} (°C) |
|------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|------------------------|
| PCL | -64 | 55 | 32 | 49,8 | 293 |
| PCBS-90/10 | -51 | 44 | - | 37,8 | 337 |
| PCBS-80/20 | -47 | 29 | 6 | 20,7 | 335 |
| PCBS-70/30 | -38 | 51 | - | 6,3 | 329 |
| PCBS-60/40 | -30 | 56 | - | 7,6 | 330 |
| PCBS-50/50 | -17 | 133 ^(a) | - | - ^(b) | 319 |
| PCBS-40/60 | -3 | 156 ^(a) | - | - ^(b) | 320 |
| PCBS-30/70 | 9 | 154 ^(a) | - | - ^(b) | 306 |
| PCBS-20/80 | 25 | 159 ^(a) | - | - ^(b) | 315 |

(a) : Endotherme large et plat. (b) : Ne peut pas être déterminée avec précision

IV.2. Comportement mécanique

Dans cette partie nous étudions les propriétés mécaniques en traction des polyesteramides dont la synthèse et la caractérisation viennent d'être discutées. L'essai en traction est réalisé sur des éprouvettes obtenues par moulage par injection de la PCL et des PEAs (Figure 24 et Tableau 11). Le PCBS-70/30 et le PCBS-60/40 étaient trop fragiles pour que des éprouvettes de traction puissent être moulées et leur comportement mécanique n'a pas pu être évalué. L'incorporation de 10 à 50 % d'unités β-Ala dans la PCL conduit à une diminution progressive du module d'Young (E) et de la contrainte à la rupture (σ_r) avec des valeurs minimales obtenues pour le PCBS-50/50. Quand la fraction molaire en β-Ala passe de 50 à 80 % il se produit une nette augmentation des valeurs du module d'Young et de la contrainte à la rupture, comme attendu pour un copolymère renfermant majoritairement des unités rigides. Cependant, comme la masse molaire de ces polyesteramides diminue sensiblement avec la teneur en β-Ala, il faut prendre la comparaison des relations structure-propriétés mécaniques de ces PEAs avec précaution.

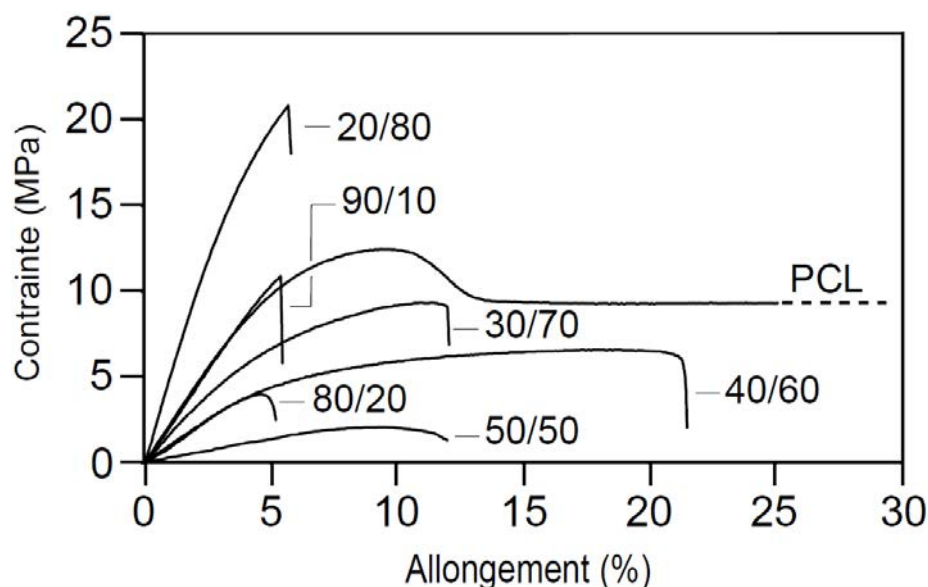


Figure 24 : Courbes de traction de la PCL et des PCBS-90/10,-80/20, -50/50-20/80

Le tableau 11 regroupe les différents paramètres caractéristiques des PEAs déduits des essais de traction des PEAs.

Tableau 11 : Module d'Young (E), contrainte maximale (R_m), contrainte à la rupture (σ_r) et allongement à la rupture (ϵ_r) obtenus par essais de traction réalisés sur la PCL et les PCBS-90/10,-80/20, -50/50-20/80

| PEAs | E (MPa) | R_m (MPa) | σ_r (MPa) | ϵ_r (%) |
|------------|-----------|-------------|------------------|------------------|
| PCL | 250 | 12,7 | 10,4 | 287 |
| PCBS-90/10 | 218 | 10,4 | 10,4 | 5,5 |
| PCBS-80/20 | 122 | 4,0 | 3,4 | 5,3 |
| PCBS-50/50 | 31 | 2,1 | 1,3 | 12,0 |
| PCBS-40/60 | 111 | 6,6 | 6,1 | 21,3 |
| PCBS-30/70 | 178 | 9,3 | 9,1 | 12,1 |
| PCBS-20/80 | 514 | 20,8 | 20,8 | 5,7 |

Conclusion

Une série de nouveaux PEAs a été synthétisée par copolycondensation en masse de l' ϵ -caprolactone (CL) et de la β -alanine (β -Ala) pour différentes fractions molaires CL/ β -Ala. La réaction met en jeu tout d'abord une oligomérisation de la CL par ouverture de cycle amorcée par les groupes amine de la β -Ala et les groupes hydroxy des premiers oligomères formés. Parallèlement à cette oligomérisation, des dimères et trimères de la β -Ala peuvent également se former. Cette première étape est suivie par la polycondensation plus lente de ces oligomères. Les spectres RMN ^1H , RMN ^{13}C , HSQC et HMBC sont en bon accord avec les structures attendues. La RMN ^1H indique que leur degré de randomisation R est voisin de 1 ($0,98 < R < 1,16$), montrant que ces copolymères sont bien de structure statistique. Les masses molaires moyennes en nombre évaluées par CES varient entre 12400 et 43900 g/mol avec une dispersité en masses molaires assez large ($2,11 < D_M < 3,44$). L'analyse thermique par DSC indique que ces PEAs sont semi-cristallins et présentent une température de transition vitreuse dont la valeur augmente avec la fraction en β -Ala dans le mélange initial. Les PEAs obtenus pour une fraction en CL supérieure ou égale à 60 mol-% présentent un endotherme de fusion bien défini ($29\text{ }^\circ\text{C} \leq T_m \leq 56\text{ }^\circ\text{C}$) correspondant aux domaines du polymère riche en unités CL. D'autre part ceux obtenus pour une fraction en β -Ala supérieure ou égale à 50 mol-% présentent une zone de fusion large et plate entre 133 et 175 $^\circ\text{C}$ attribuée aux domaines du PEA riches en β -Ala. L'étude de leur comportement mécanique en traction montre que les PEAs les plus riches en unités CL présentent des valeurs de module d'Young, de contrainte à la rupture et d'allongement à la rupture plus faibles que ceux de la PCL. Pour les PEAs les plus riches en unités β -Ala, une nette augmentation des valeurs de ces propriétés peut être notée avec l'augmentation de la fraction molaire en β -Ala.

Références bibliographiques

- [1] C. Sale, G. G. Artioli, B. Gualano, B. Saunders, R. M. Hobson, R. C. Harris, *Amino Acids* **2013**, *44*, 1477.
- [2] R. Krimberg, Hoppe-Seyler's Z. Für Physiol. Chem. **1906**, *48*, 412.
- [3] C. Sale, B. Saunders, R. C. Harris, *Amino Acids* **2010**, *39*, 321.
- [4] S. Terano, Y. Suzuki, *Phytochemistry* **1978**, *17*, 148.
- [5] J. H. Ford, S. R. Buc, J. W. Greiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 844.
- [6] H. Bestian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 278.
- [7] C. D. Eisenbach, R. W. Lenz, *Macromolecules* **1976**, *9*, 227.
- [8] J. Sebenda, J. Hauer, *Polym Bull* **1981**, *5*, 529.
- [9] K. Hashimoto, J. Yasuda, M. Kobayashi, *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **1999**, *37*, 909.
- [10] D. S. Breslow, G. E. Hulse, A. S. Matlack, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 3760.
- [11] L. W. Bush, D. S. Breslow, *Macromolecules* **1968**, *1*, 189.
- [12] M. Guaita, L. F. Thomas, *Makromol Chem* **1968**, *119*, 113.
- [13] G. Camino, S. L. Lim, L. Trossarelli, *Eur Polym J* **1977**, *13*, 479.
- [14] S. Zhang, L. Dias Goncalves, H. Lefebvre, M. Tessier, B. Rousseau, A. Fradet, *ACS Macro Lett.* **2012**, *1*, 1079.
- [15] P. Steunenbergh, P. M. Könst, E. L. Scott, M. C. R. Franssen, H. Zuilhof, J. P. M. Sanders, *Eur. Polym. J.* **2013**, *49*, 1773.
- [16] N. Paredes, M. T. Casas, J. Puiggalí, *Macromolecules* **2000**, *33*, 9090.
- [17] A. Rodríguez-Galán, M. Vera, K. Jiménez, L. Franco, J. Puiggalí, *Macromol. Chem. Phys.* **2003**, *204*, 2078.
- [18] F. Gornshtein, M. Kapon, M. Botoshansky, M. S. Eisen, *Organometallics* **2007**, *26*, 497.
- [19] A. Pärssinen, M. Kohlmayr, M. Leskelä, M. Lahcini, T. Repo, *Polym. Chem.* **2010**, *1*, 834.
- [20] R. Triki, M. Abid, M. Tessier, S. Abid, R. El Gharbi, A. Fradet, *Eur. Polym. J.* **2013**, *49*, 1852.
- [21] Z. Qian, S. Li, Y. He, C. Li, X. Liu, *Polym. Degrad. Stab.* **2003**, *81*, 279.
- [22] Z. Wang, X. Hou, Z. Mao, R. Ye, Y. Mo, D. E. Finlow, *Iran Polym J* **2008**, *17*, 791.

CHAPITRE III

Polyesteramides statistiques dérivés de l' ϵ -caprolactone et de la glycine

Nous nous proposons de mener dans ce chapitre une étude sur les possibilités d'extension à la glycine du procédé de synthèse décrit dans le chapitre précédent. L'étude bibliographique du chapitre I a montré, en effet, que l'utilisation de la glycine comme comonomère avec l' ϵ -caprolactone n'avait jamais été rapportée. La substitution de la β -alanine par la glycine pourrait amener des modifications intéressantes des propriétés des polyesteramides obtenus et donner des indications sur les effets de la substitution de la β -alanine par d'autres acides α -aminés.

Nous présentons en introduction de ce chapitre une bibliographie sur l'utilisation de la glycine dans la synthèse de polyesteramides.

I. Généralités sur la glycine et son utilisation dans la synthèse de polyesteramides

La glycine (Figure 1) est le plus simple acide α -aminé non essentiel présent dans les protéines. Elle a été isolée pour la première fois par Braconnot en 1820 à partir d'hydrolysats obtenus en faisant bouillir des déchets animaux (peau, oreilles, cartilages ou tendons) ^[1].

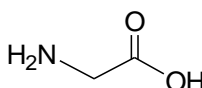


Figure 1 : Structure de la glycine

La glycine agit comme neurotransmetteur dans le système nerveux central ^[2] et présente également une activité anti-inflammatoire ^[3]. Elle est synthétisée industriellement par ammonolyse (traitement par l'ammoniac) de l'acide monochloroacétique en deux étapes, en présence d'un catalyseur ^[4] avec un rendement supérieur à 92 % (synthèse et cristallisation). L'utilisation de la glycine dans la synthèse de polyesteramides a été décrite à de nombreuses reprises dans la littérature. Elle est, en particulier, utilisée dans la préparation de polydepsipeptides (PDP, polyesteramides alternés d'α-hydroxyacide et d'α-aminoacide). La synthèse de PDP renfermant des unités glycine a été réalisée pour la première par Stewart en 1969 ^[5]. La polymérisation est conduite en solution dans le DMF par autopolycondensation d'un di-depsipeptide activé par le p-nitrophénol (Figure 2). Cependant, à cause de l'existence d'un certain nombre de réactions secondaires, cette méthode ne conduit pas à des polymères de masse molaire élevée.

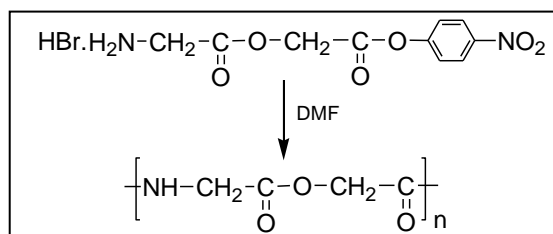


Figure 2 : Synthèse d'un polydepsipeptide poly(glycine-acide glycolique) par polycondensation d'un di-depsipeptide activé ^[5]

La préparation de PDP dérivés de la glycine fait plutôt intervenir la polymérisation par ouverture du cycle (ROP) de morpholine-2,5-diones (MD) (dimères cycliques d'α-hydroxyacides et d'α-aminoacides). Helder et col. ^[6] ont ainsi synthétisé le poly(glycine-D,L-acide lactique) en conduisant la ROP de la 6(R,S)-methylmorpholine-2,5-dione à 130 °C en présence d'octoate d'étain pendant 48h (Figure 3). Une série de polydepsipeptides est obtenue en variant le rapport molaire monomère/catalyseur. Les mesures de viscosité intrinsèque à 25°C dans le DMF donnent des valeurs de l'ordre de 0,2 dL/g. La température de fusion a été évaluée à 100°C.

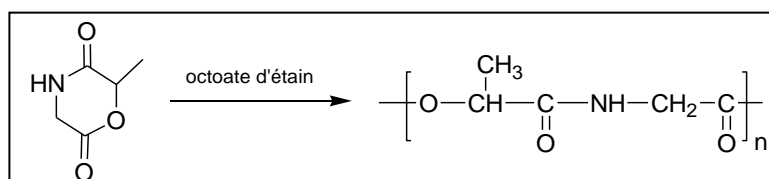


Figure 3 : Synthèse de PDP par polymérisation par ouverture du cycle de la 6(R,S)-methylmorpholine-2,5-dione ^[6]

Yonezawa et col. ^[7] ont rapporté, pour leur part, la ROP de la 6(R,S)-isopropylmorpholine-2,5-dione réalisée en masse à 185°C en présence d'oxyde de zinc. La viscosité du polymère obtenu, mesurée à 30°C dans le N,N-diméthylacétamide, étant inférieure à 0,12 dL/g, il s'agit plutôt d'un oligomère que d'un polymère. Des PDP poly(acide glycolique-glycine) ont également été synthétisés par polymérisation par ouverture du cycle en milieu fondu de la morpholine-2,5-dione correspondante en présence d'octoate d'étain^[8]. Cependant, les valeurs de la viscosité intrinsèque restent inférieures ou égales à 0,50 dL/g.

Une autre méthode de synthèse de polyesteramides à base de la glycine consiste à préparer dans un premier temps un diamide-diester par réaction entre un dichlorure d'acide et l'ester méthylique de la glycine. Par polytransestérification avec un diol, ce diamide-diester conduit à un polyesteramide avec un rendement élevé et une masse molaire plus élevée (Figure 4).

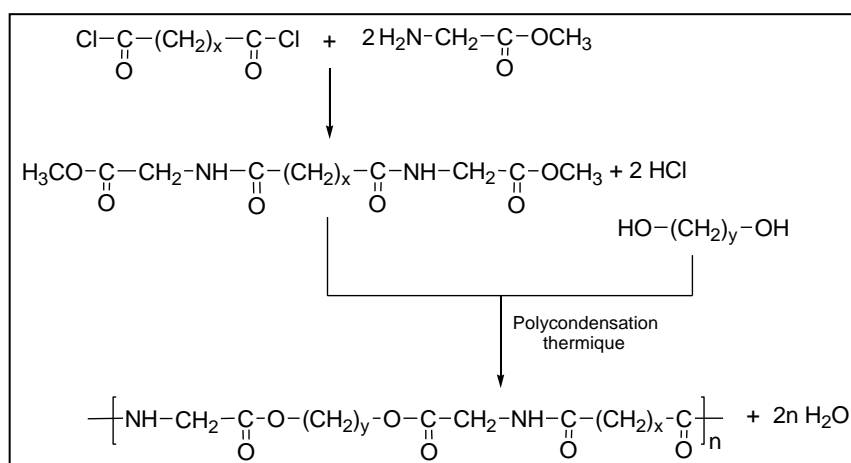


Figure 4 : Synthèse de PEAs par polycondensation de diamide-diesters avec des diols

Des polyesteramides de viscosité intrinsèque voisine de 0,73 dL/g ont ainsi été préparés à partir du système glycine/dichlorure de sébacoyl/butane-1,4-diol ^[9]. L'analyse thermique montre qu'il présente une grande cristallinité avec deux températures de fusion (144 °C et 160 °C) et une température de cristallisation de 129 °C, indiquant ainsi son caractère alterné. Cette méthode de synthèse de polyesteramides alternés repose sur la faible réactivité des fonctions hydroxy sur les fonctions amide, favorisant la croissance de chaîne par réaction hydroxy-ester plutôt que les réactions d'interéchange.

La même technique a été rapportée pour la synthèse de PEAs à partir de la glycine, du dichlorure de sébacoyl ou de succinoyl et de divers diols tels que l'éthane-1,2-diol, le butane-1,4-diol, l'hexane-1,6-diol et le dodécane-1,12-diol ^[10]. Les mesures de viscosité

intrinsèque dans l'acide dichloacétique à 25°C donnent dans ce cas des valeurs comprises entre 0,35 et 0,74 dL/g.

La polymérisation interfaciale a été, elle aussi, souvent utilisée dans la synthèse de polyesteramides dérivant de la glycine. Par exemple, des PEAs alternés ont été obtenus à partir de dérivés tosylés de bis(aminoacétate) d'hexane-1,6-diyl ou de dodécane-1,12-diyl et d'un dichlorure d'acide aliphatique (nombre de méthylènes variant de $n = 2$ à $n = 8$) (Figure 5) ^{[11] [12]}. Ces PEAs alternés sont très cristallins, mais les masses molaires obtenues restent relativement faibles (de 3000 à 8000 g/mol).

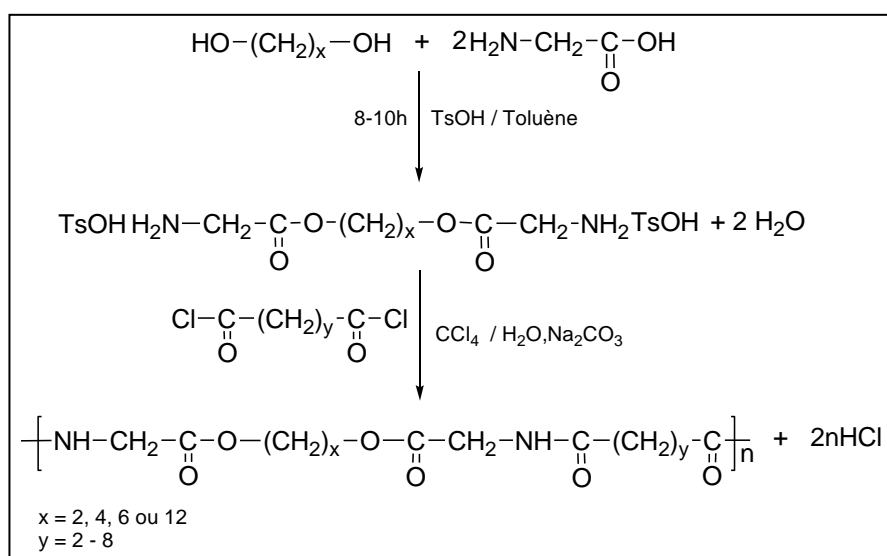


Figure 5 : Synthèse de PEAs par polymérisation interfaciale entre la glycine, un diol et un dichlorure d'acide ^{[9]-[12]}

Afin d'élaborer de nouveaux polymères biodégradables comportant une fonction chimique latérale sur la chaîne principale, Guan et col. ^[13] ont étudié la synthèse de polyesteramides à partir du dichlorure de l'acide sébacique, de l'acide 2,2-diméthylol-propanoïque, de la glycine et de l'hexane-1,6-diyl (Figure 6). La fonction acide de l'acide 2,2-diméthylolpropanoïque est préalablement protégée par un groupement benzyle (Figure 7). La polymérisation est réalisée par polycondensation interfaciale selon le schéma réactionnel illustré Figure 6. La fonction acide est libérée à la fin de la réaction par hydrogénation. Cette méthode conduit à des polyesteramides ayant un caractère alterné, car les réactions d'échange ne sont pas possibles dans ces conditions expérimentales. Ces auteurs ont remarqué que l'augmentation de la fraction molaire en diol conduit à une diminution de la masse molaire et de la température de transition vitreuse des PEAs obtenus. Cette observation est interprétée par le fait qu'une diminution de la fraction molaire en diol conduit à une diminution de la fraction molaire en

groupes ester et à une augmentation parallèle de la fraction molaire en groupes amide dans le copolymère. Ceci induit l'existence d'un plus grand nombre de liaisons hydrogène intermoléculaires dans le PEA. La température de fusion de ces PEAs était de l'ordre de 150 °C.

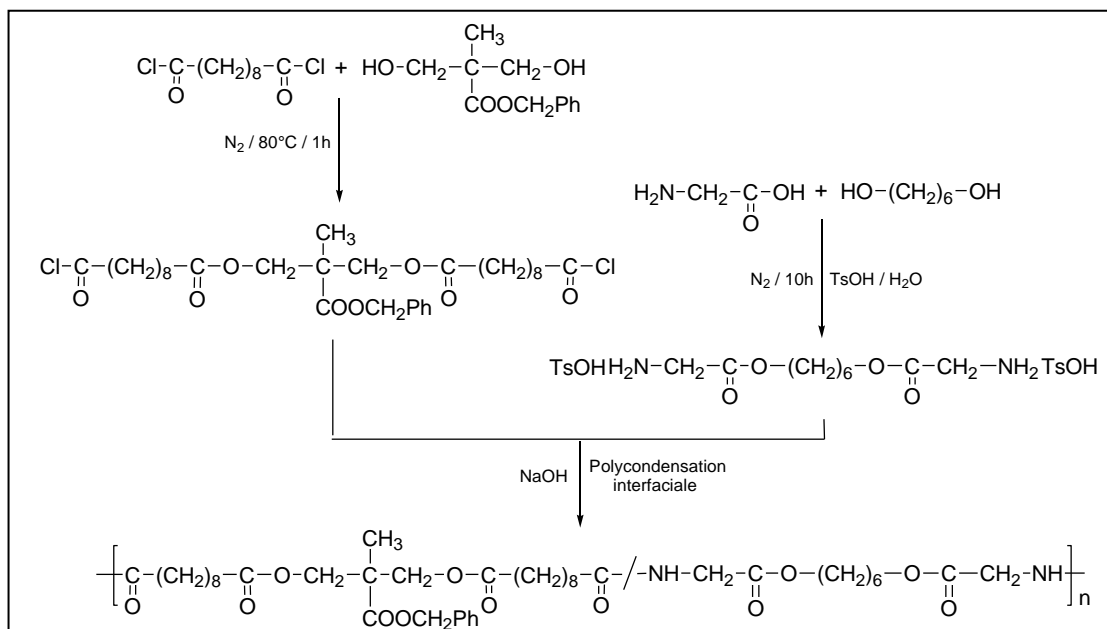


Figure 6 : Synthèse de PEAs comportant des unités glycine, hexane-1,6-diol, acide sébacique et acide 2,2-diméthylolpropanoïque ^[13]

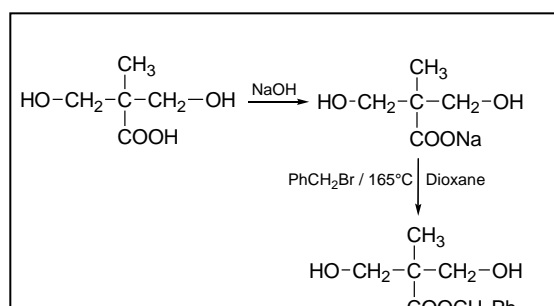


Figure 7 : Protection de la fonction acide de l'acide 2,2-diméthylolpropanoïque ^[13]

La synthèse de polyesteramides en utilisant directement la glycine comme l'un de monomères a été rapportée pour la première fois par Finlow et col. ^[14]. Ces derniers ont étudié la préparation d'une série de poly(acide lactique-glycine) par polycondensation en masse entre la glycine et l'acide D,L-lactique pour différents rapports molaires, en présence d'oxyde d'étain comme catalyseur (Figure 8). Cette méthode conduit à des PEAs statistiques à cause des réactions d'échange hydroxy-ester, acide-ester et acide-amide favorisées dans ces conditions. Les masses molaires étaient cependant ici aussi relativement faibles ($1400 < \overline{M}_n <$

4000 g/mol). L'analyse par diffraction des rayons X indique que la cristallinité du copolymère diminue avec l'augmentation de la fraction molaire en glycine. Les PEAs obtenus pour une fraction en glycine supérieure à 10% sont tous amorphes. La température de transition vitreuse augmente lorsque la fraction en glycine augmente.

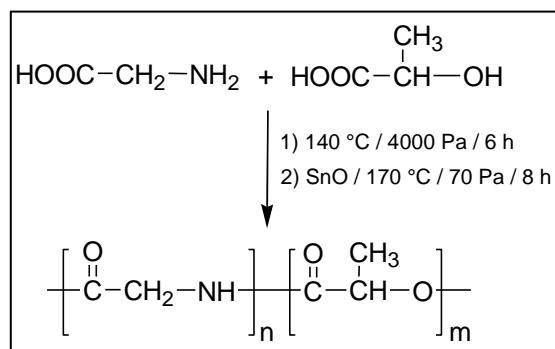


Figure 8 : Synthèse de PEAs par polycondensation en masse de la glycine avec l'acide L-lactique^[14]

La synthèse de polyesteramides par réaction entre la glycine et des esters cycliques n'a jamais été abordée. Nous nous proposons donc dans ce chapitre d'étudier la synthèse d'une série de polyesteramides par ouverture de cycle et polycondensation en masse de la glycine (Gly) avec l'ε-caprolactone. Les polyesteramides obtenus pour différents rapports molaires CL/Gly seront caractérisés par RMN et par IRTF. Leur comportement thermique sera étudié par DSC et ATG. Et enfin leur comportement mécanique en traction sera également étudié.

II. Polycondensation de mélanges glycine/ε-caprolactone

II.1. Essais préliminaires

Nous avons réalisé dans un premier temps une série d'essais préliminaires en prenant en compte d'une part nos propres résultats relatifs à la β-Ala et d'autre part ceux obtenus par Finlow et col.^[14] pour le système acide L-lactique/glycine mentionné ci-dessus. Ces essais préliminaires loin d'être concluants, font ressortir essentiellement les constatations suivantes :

- Un mélange équimolaire ε-caprolactone/glycine (CL/Gly), traité en trois phases dans les conditions optimisées définies pour le système CL/β-Ala (Chapitre II, paragraphe II.1) :

Phase 1 : chauffage du mélange CL/Gly à 200 °C sous courant d'azote pendant 1 h,

Phase 2 : maintien de la température du mélange réactionnel à 200 °C sous courant d'azote pendant 1 h en présence de 0,2 % en masse du Ti(OBu)₄,

Phase 3 : augmentation de la température à 240 °C sous une pression de 0,1 mbar pendant 4 h,

conduit en fin de troisième phase à un produit noir que nous n'avons pas pu caractériser à cause de son insolubilité dans tous les solvants.

- Compte tenu des mauvais résultats obtenus par Finlow et col.^[14] à partir de systèmes acide L-lactique/glycine riches en glycine, nous avons repris nos essais sur des mélanges CL/Gly de compositions molaires CL/Gly 70/30 et 90/10. Nous n'avons relevé dans ces conditions aucune amélioration.
- Les spectres RMN ^1H , des produits obtenus en fin de la première phase (Figure 11, paragraphe III.1) et en fin de la deuxième phase (Figure 9) à partir du mélange CL/Gly 70/30, indiquent la formation des oligomères attendus et l'absence de toute résonnance significative relative à des produits secondaires. Cette analyse sera présentée au paragraphe III.

Ceci conduit à penser que la glycine serait beaucoup plus sensible que la β -Ala aux conditions relativement poussées de la troisième phase du procédé de synthèse. Nous avons donc repris l'étude de cette polycondensation dans des conditions d'expérimentations plus douces afin de définir celles qui sont les plus favorables à la formation du polyesteramide attendu.

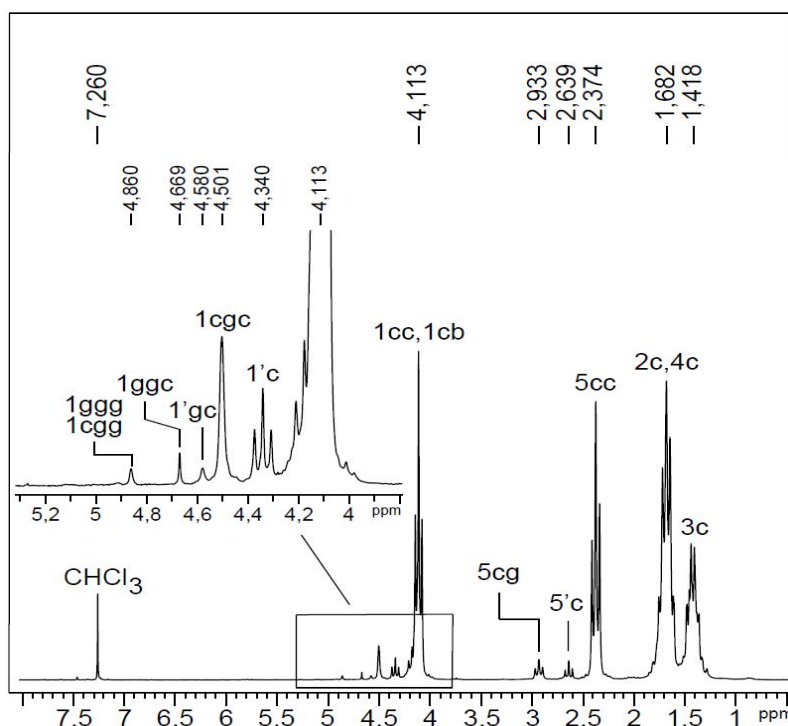


Figure 9 : Spectre RMN ^1H du produit obtenu par réaction d'un mélange CL/Gly 70/30 mol/mol en fin de la 2^{ème} phase (200 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 (vol/vol))

II.2. Optimisation de la polycondensation

Une série d'essais réalisés sur la polycondensation du mélange CL/Gly (70/30 : mol/mol) dans des conditions d'expérimentation différentes de celles définies pour le système CL/β-Ala fait ressortir essentiellement les deux constatations suivantes :

- Une élévation de la température de 200 à 240 °C en passant de la deuxième à la troisième phase n'est guère favorable à la croissance régulière des macromolécules de polyesteramide. Cet apport thermique excédentaire conduit probablement au développement de réactions secondaires à l'origine de la formation du matériau insoluble.
- La durée de la troisième phase constitue, elle aussi, un facteur déterminant pour cette réaction. Une durée optimale de 2 h permet en effet de s'affranchir des réactions secondaires et d'aboutir finalement, selon le schéma décrit Figure 10, au polyesteramide attendu avec une structure régulière comme en témoigne l'analyse spectroscopique présentée dans le paragraphe suivant.

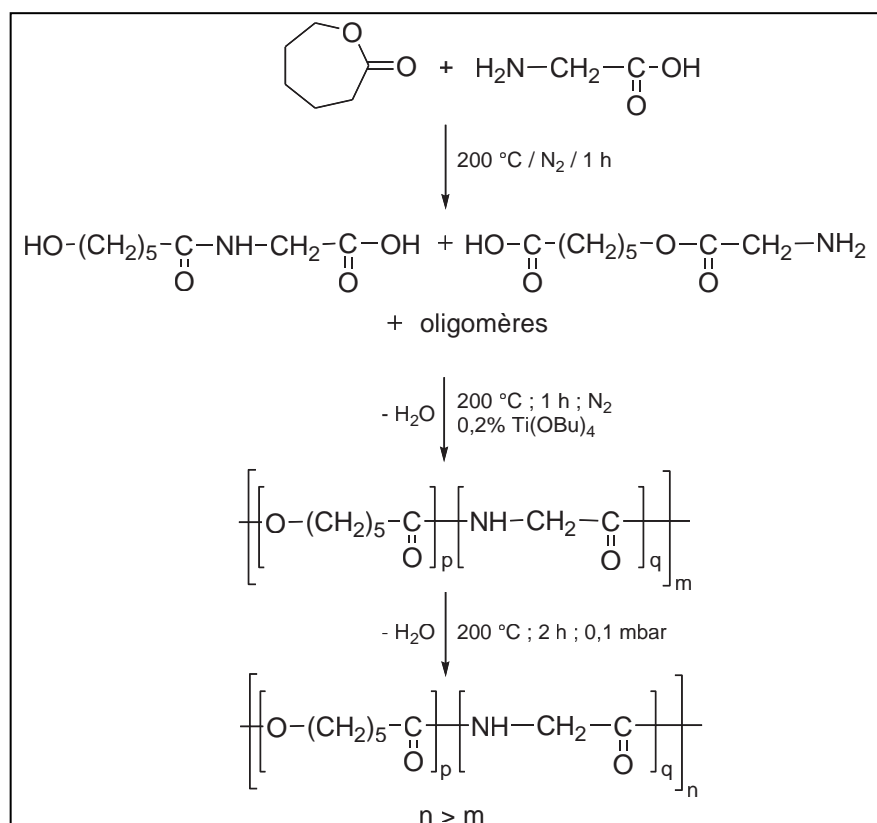


Figure 10 : Synthèse de polyesteramides par réaction entre ε-caprolactone et glycine

III. Caractérisation spectroscopique

III.1. Caractérisation des oligomères par RMN ^1H

Les signaux apparaissant sur le spectre RMN ^1H du mélange obtenu en fin de la première phase enregistré à 200 MHz (Figure 11) indiquent la formation, à ce stade de la réaction, d'oligomères comportant des enchaînements purement esters, purement amide et mixtes (Tableau 1).

Pour caractériser ces enchaînements nous avons cherché à identifier les signaux relatifs aux protons méthylène 1 ou 5 de l'unité centrale CL et les protons 1 de l'unité centrale Gly de chacune des triades indiquées Tableau 1 en nous basant sur les résultats de l'analyse présentée au deuxième chapitre pour les oligomères issus des mélanges CL/ β -Ala. L'attribution de différents signaux réalisée sur cette base sera confirmée lors de l'analyse des spectres RMN 2D HMBC du PEA obtenu en fin de réaction (Paragraphe III.2.2).

- Le spectre RMN ^1H fait apparaître deux signaux pour les protons méthylène des quatre unités caprolactone centrales des triades T_{1-4} : l'un à 2,37 ppm attribué à 5cc (5ccc et 5gcc) et l'autre à 2,93 ppm relatif à 5cg (5gcg et 5ccg). Le déblindage de 0,55 ppm consécutif à la substitution d'une unité CL par une unité Gly (T_1 donne T_2 ; T_3 donne T_4) est légèrement supérieur à celui observé dans le cas des mélanges CL/ β -Ala ($\Delta\delta = 0,43$ ppm). Par contre, pour les triades T_5 et T_6 les signaux relatifs à 1ggg et 1cgg sont confondus (4,86 ppm) alors que ceux de T_7 (1ggc) et T_8 (1cgc) sont distincts et apparaissent respectivement à 4,67 et 4,50 ppm. Il est tout fois quelque peu surprenant que le blindage des protons des unités glycine ($\Delta\delta = 0,19$ -0,36 ppm) consécutif à la substitution d'une unité Gly par une unité CL soit moins important que celui relevé avec les mélanges CL/ β -Ala ($\Delta\delta = 0,46$ ppm).
- La résonance des autres protons des unités caprolactone est pratiquement peu différente de celle de leurs homologues dans les mélanges CL/ β -Ala avec tout fois un effet légèrement plus déblindant pour les unités Gly (Tableaux 1 et 2).
- Parmi les signaux relatifs aux différents protons méthylène terminaux consignés dans le tableau 3, seuls ceux correspondant à 1'gc, (1'c + 1''c) et (5'c + 5''c) ont été identifiés sur le spectre. Ils apparaissent respectivement à 4,58 ; 4,34 et 2,64 ppm.

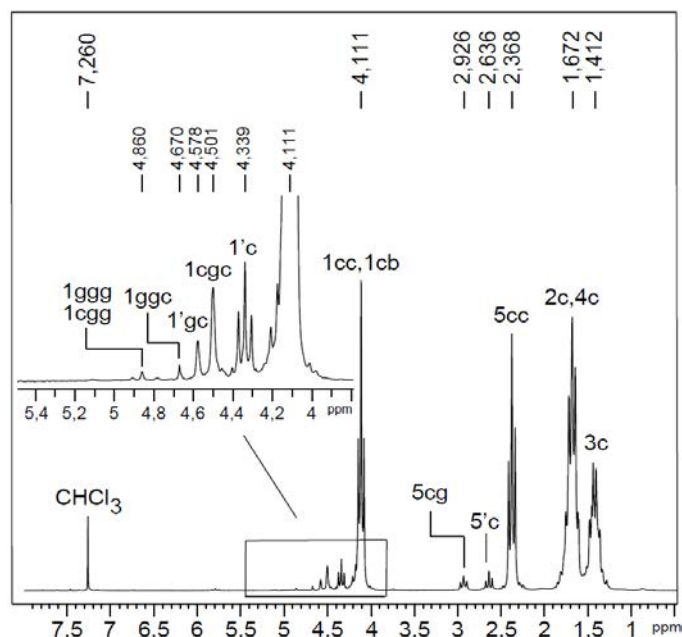


Figure 11 : Spectre RMN ^1H du produit obtenu par réaction d'un mélange CL/Gly 70/30 mol/mol en fin de 1^{ère} phase (200 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 (vol/vol))

Tableau 1 : Enchaînements observés sur le spectre RMN ^1H du produit obtenu par réaction d'un mélange CL/Gly 70/30 mol/mol en fin de 1^{ère} phase

| Triades | Enchaînements | Structures |
|----------------|---------------|--|
| T ₁ | C-C-C | $\text{—O—(CH}_2\text{)}_5\text{—C(=O)—O—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—C(=O)—O—(CH}_2\text{)}_5\text{—C(=O)—}$ <p style="text-align: center;">1cc 2c 3c 4c 5cc</p> |
| T ₂ | C-C-G | $\text{—O—(CH}_2\text{)}_5\text{—C(=O)—O—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—C(=O)—N(CH}_2\text{—C(=O)—)}_2\text{—}$ <p style="text-align: center;">1cc 2c 3c 4c 5cg</p> |
| T ₃ | G-C-C | $\text{—N—CH}_2\text{—C(=O)—O—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—C(=O)—O—(CH}_2\text{)}_5\text{—C(=O)—}$ <p style="text-align: center;">1cg 2c 3c 4c 5cc</p> |
| T ₄ | G-C-G | $\text{—N—CH}_2\text{—C(=O)—O—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—C(=O)—N(CH}_2\text{—C(=O)—)}_2\text{—}$ <p style="text-align: center;">1cg 2c 3c 4c 5cg</p> |
| T ₅ | G-G-G | $\text{—N—CH}_2\text{—C(=O)—N(CH}_2\text{—C(=O)—)}_3\text{—}$ <p style="text-align: center;">1ggg</p> |
| T ₆ | C-G-G | $\text{—O—(CH}_2\text{)}_5\text{—C(=O)—N(CH}_2\text{—C(=O)—)}_2\text{—}$ <p style="text-align: center;">1cgg</p> |
| T ₇ | G-G-C | $\text{—N—CH}_2\text{—C(=O)—N(CH}_2\text{—C(=O)—O—(CH}_2\text{)}_5\text{—C(=O)—}$ <p style="text-align: center;">1ggc</p> |
| T ₈ | C-G-C | $\text{—O—(CH}_2\text{)}_5\text{—C(=O)—N(CH}_2\text{—C(=O)—O—(CH}_2\text{)}_5\text{—C(=O)—}$ <p style="text-align: center;">1cgc</p> |

Tableau 2 : Attribution des signaux du spectre RMN ^1H des oligomères obtenus en fin de 1^{ère} phase par réaction du mélange CL/Gly 70/30 mol/mol (200 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 (vol/vol))

| Protons | Déplacement chimiques (ppm) |
|------------|-----------------------------|
| 3c | 1,41 |
| 2c,4c | 1,67 |
| 5cc | 2,38 |
| 5cg | 2,93 |
| 1cc,1cb | 4,11 |
| 1cgc | 4,50 |
| 1ggc | 4,67 |
| 1ggg, 1cgg | 4,87 |

Tableau 3 : Groupes terminaux des oligomères obtenus en fin de la première phase de la réaction du mélange CL/Gly 70/30 mol/mol

| Groupements terminaux | δ (ppm) |
|---|----------------|
| $\text{F}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_5-\text{O}-$ <p style="text-align: center;">1'gc</p> | 4,58 |
| $\text{F}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{F}_3\text{C}$ <p style="text-align: center;">1'gg</p> | - |
| $\text{F}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_5-\text{C}(=\text{O})-\text{F}_3\text{C}$ <p style="text-align: center;">1''gc</p> | - |
| $\text{F}_3\text{C}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{F}_3\text{C}$ <p style="text-align: center;">1''gg</p> | - |
| $\text{F}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{F}_3\text{C}$ <p style="text-align: center;">1'c</p> | 4,34 |
| $\text{F}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_5-\text{C}(=\text{O})-\text{F}_3\text{C}$ <p style="text-align: center;">1''c</p> | |
| $\text{F}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{F}_3\text{C}$ <p style="text-align: center;">5'c</p> | 2,64 |
| $\text{F}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_5-\text{O}-\text{F}_3\text{C}$ <p style="text-align: center;">5''c</p> | |

La poly(caprolactone-glycine) statistique finale, dénommée PCGS-70/30, a été caractérisé par différentes techniques d'analyses (RMN, IRTF et CES).

III.2. Caractérisation RMN du PCGS-70/30 final

L'interprétation des spectres RMN ^1H et ^{13}C du polymère brut obtenu en fin de réaction a été réalisée en prenant en considération les résultats exposés précédemment ainsi que les renseignements fournis par la RMN 2D.

III.2.1. Analyse par RMN ^1H

Le spectre RMN ^1H du PCGS-70/30 enregistré à 500 MHz (Figure 12) correspond tout à fait à la structure attendue. L'attribution des différents signaux aux protons correspondants, indiquée au tableau 4, sera justifiée dans la suite du texte par la RMN 2D (paragraphe III.2.2). La principale modification qui ressort de la comparaison de ce spectre à celui du produit obtenu en fin de la première phase concerne les résonnances relatives aux groupes terminaux. En effet, en plus des signaux correspondant à $1'\text{gc}$, $(1'\text{c} + 1''\text{c})$ et $(5'\text{c} + 5''\text{c})$ observés sur le spectre des oligomères, il apparait dans ce cas trois autres signaux à 4,93 ; 5,11 et 5,52 ppm. Cette différence peut être attribuée au fait que le spectre du PCGS-70/30 a été enregistré à 500 MHz alors que l'autre à 200 MHz.

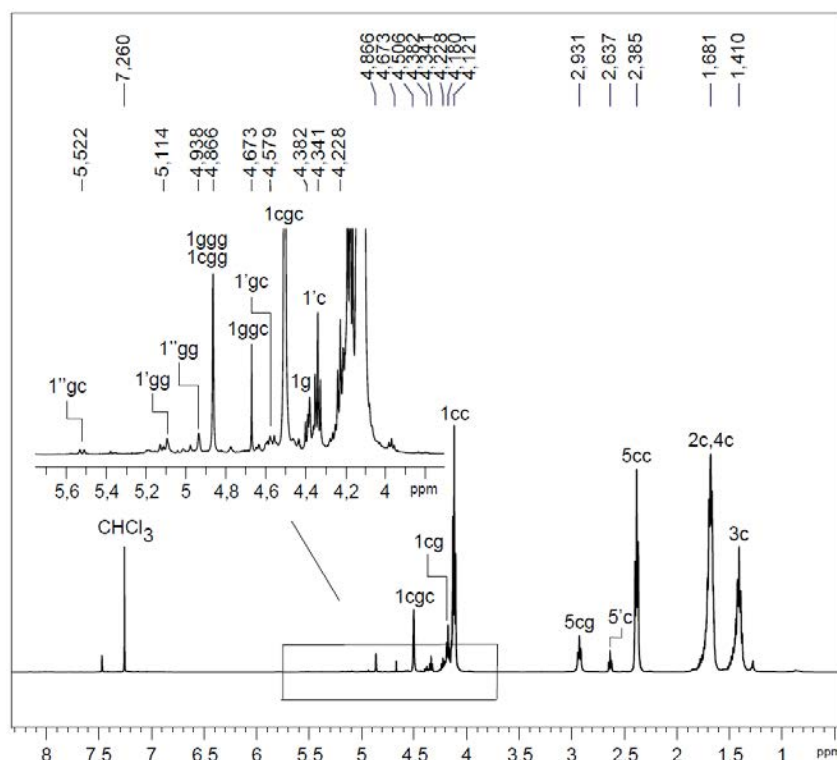
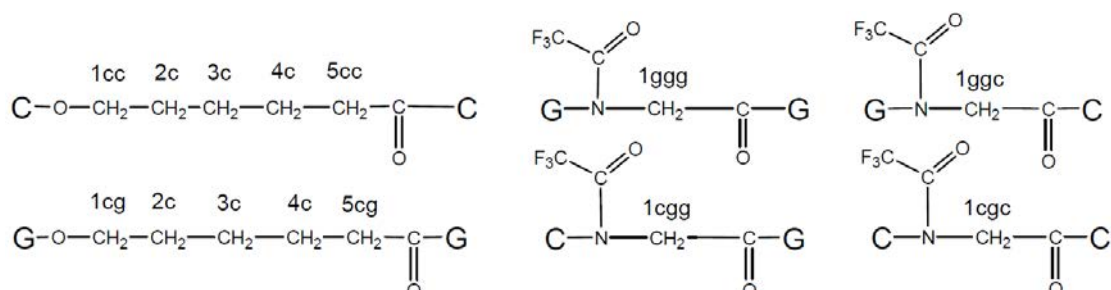


Figure 12 : Spectre RMN ^1H du PCGS-70/30 final (500 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 (vol/vol))

L'identification des signaux correspondants aux méthylènes des unités glycine terminales a été réalisée grâce à un spectre 2D HMBC qui sera discuté au paragraphe III.2.2.

Tableau 4 : Attribution des signaux du spectre RMN ^1H du PCGS-70/30 (500 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 (vol/vol))



| Protons | Déplacement chimiques (ppm) |
|------------|-----------------------------|
| 3c | 1,41 |
| 2c,4c | 1,68 |
| 5cc | 2,38 |
| 5cg | 2,93 |
| 5'c | 2,64 |
| 1'c | 4,34 |
| 1cgc | 4,51 |
| 1cc | 4,12 |
| 1cg | 4,18 |
| 1ggc | 4,67 |
| 1ggg, 1cgg | 4,87 |

III.2.2. Analyse par RMN ^{13}C

Pour caractériser ces enchaînements, par RMN ^{13}C (Figure 13), nous avons cherché à identifier les signaux relatifs aux carbones méthylène 1 ou 5 de l'unité centrale CL et les carbones 1 de l'unité centrale Gly de chacune des triades indiquées Tableau 1 en nous basant sur les résultats de l'analyse rapportée au deuxième chapitre pour les oligomères issus des mélanges CL/β-Ala. L'attribution de différents signaux réalisée sur cette base sera confirmée lors de l'analyse des spectres RMN 2D HMBC du PCGS obtenu en fin de réaction.

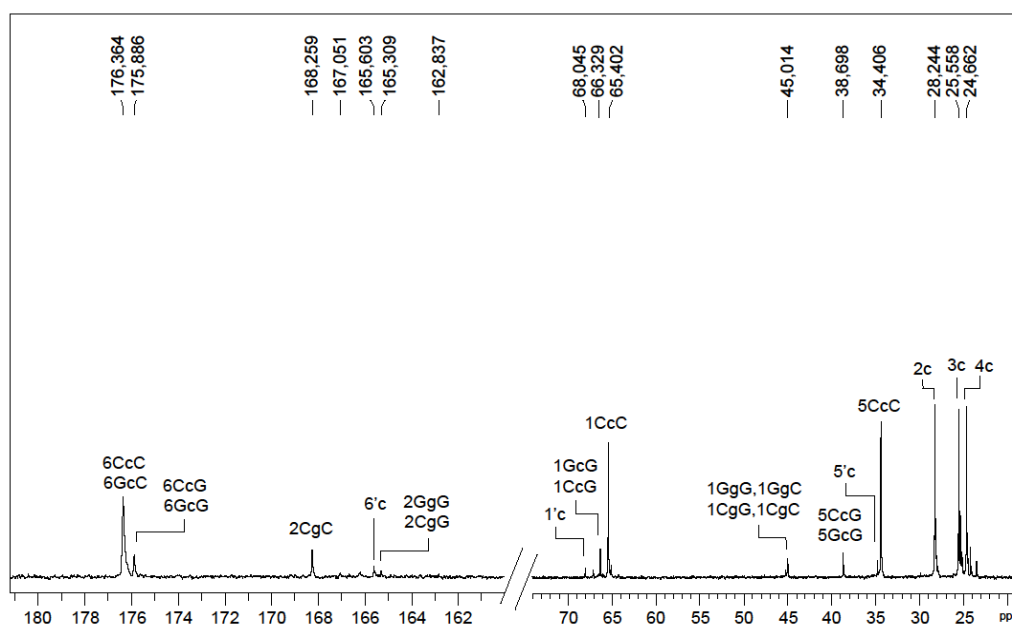


Figure 13 : Spectre RMN ^{13}C du PCGS-70/30 (500 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 (vol/vol))

• **Carbones des unités caprolactone centrales des triades T_1 - T_4**

Les déplacements chimiques des carbones de l'unité centrale de la triade C-C-C sont, comme attendu, peu différents de ceux de leurs homologues dans le copolymère (CL/ β -Ala) :

Triade T_1 : C-C-C

| PEAs | 1CcC | 2c | 3c | 4c | 5CcC | 6CcC |
|------------------|--|-------|-------|-------|-------|--------|
| | $\text{CL}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{CL}$ | | | | | |
| CL/ β -Ala | 65,94 | 28,12 | 25,39 | 24,45 | 34,48 | 177,65 |
| CL/Gly | 65,40 | 28,24 | 25,55 | 24,66 | 34,40 | 176,36 |

La présence d'unités Gly dans les triades T_2 , T_3 et T_4 se traduit par un déblindage de 0,92 ppm pour le carbone en α de l'oxygène et de 4,29 pour celui en α du carbonyle. Cet effet déblindant est légèrement plus important que celui relevé dans le cas du PCBS (0,24 et 3,89 ppm) :

Triades T_{2-4}

| Triades | Y | Z | RMN | 1c | 2c | 3c | 4c | 5c | 6c |
|---------|--|---|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| | $\text{Y}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}$ | | | | | | | | |
| T_2 | C | G | ^1H | 4,12 | 1,68 | 1,41 | 1,68 | 2,93 | - |
| | | | ^{13}C | 65,40 | 28,24 | 25,55 | 24,66 | 38,69 | 175,88 |
| T_3 | G | C | ^1H | 4,18 | 1,68 | 1,41 | 1,68 | 2,38 | - |
| | | | ^{13}C | 66,33 | 28,24 | 25,55 | 24,66 | 34,40 | 176,36 |
| T_4 | G | G | ^1H | 4,18 | 1,68 | 1,41 | 1,68 | 2,93 | - |
| | | | ^{13}C | 66,33 | 28,24 | 25,55 | 24,66 | 38,69 | 175,88 |

Nous rapportons à titre d'exemple à la Figure 14 le spectre HMBC faisant apparaître les taches de corrélation qui confirment sans ambiguïté ces attributions et celles indiquées précédemment en RMN ^1H du PCGS obtenu en fin de la première phase (Figure 11).

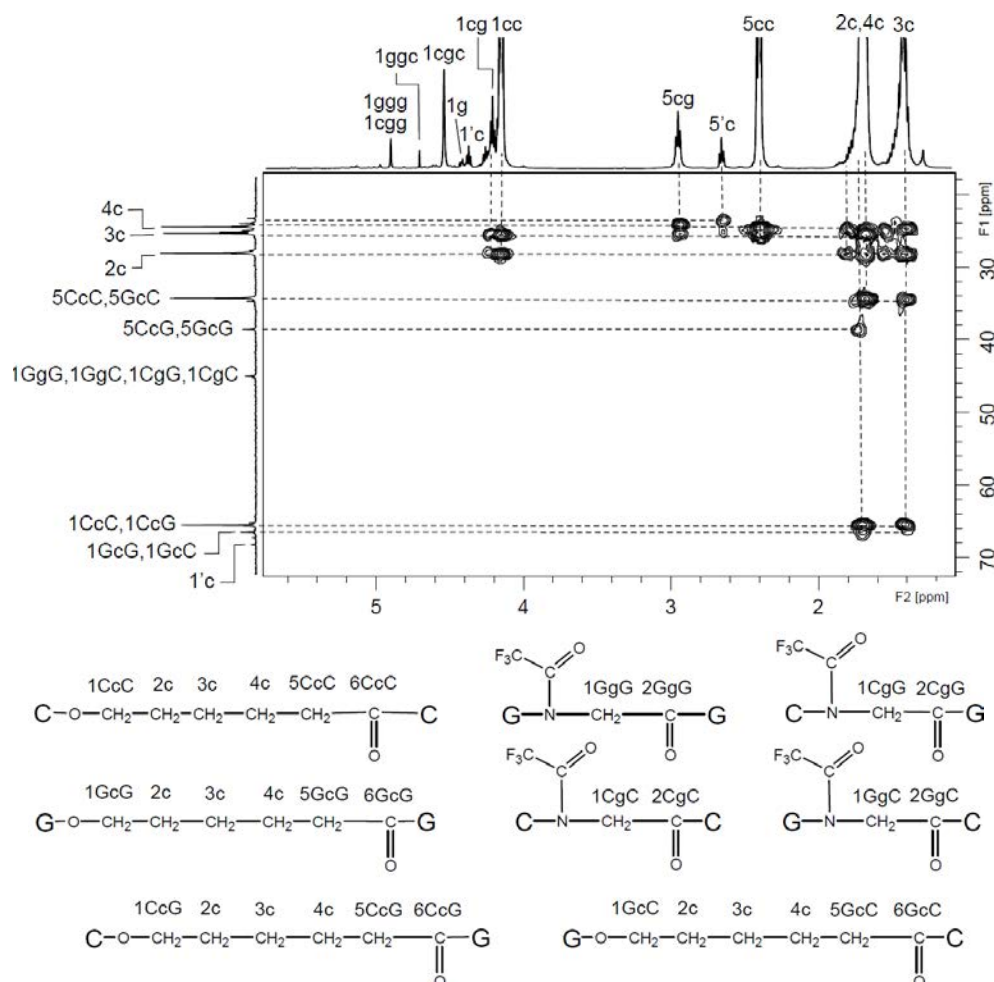


Figure 14 : Spectre HMBC du PCGS-70/30 (Région : 20-70 ppm) (500 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 (vol/vol)) et divers enchaînements observés sur le spectre

- **Carbones des unités centrales glycine des triades T_5 - T_8**

Le spectre RMN ^{13}C présente un seul signal pour les carbones méthylène centraux des unités Gly alors que le spectre RMN ^1H montre trois signaux distincts pour ces unités. Quant aux carbones des carbonyles, on distingue trois signaux à 168,25 ; 165,30 et 162,82 ppm. La présence du signal à 162,82, invisible sur le spectre, est mise en évidence par la présence d'une tache de corrélation sur le spectre HMBC.

Triades T₅₋₈

| Triades | Y | Z | RMN | $ \begin{array}{c} \text{1g} \quad \text{2g} \\ \text{Y}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{Z} \\ \quad \quad \quad \parallel \\ \quad \quad \quad \text{O} \end{array} $ |
|----------------|---|---|-----------------------------------|--|
| T ₅ | G | G | ¹ H ¹³ C | 4,87 - 45,01 165,30 |
| T ₆ | C | G | ¹ H ¹³ C | 4,87 - 45,01 165,30 |
| T ₇ | G | C | ¹ H ¹³ C | 4,67 - 45,01 162,83 |
| T ₈ | C | C | ¹ H ¹³ C | 4,51 - 45,01 168,25 |

La Figure 15 représente le spectre HMBC du PCGS-70/30 correspondant à la région de carbonyles ester et amide.

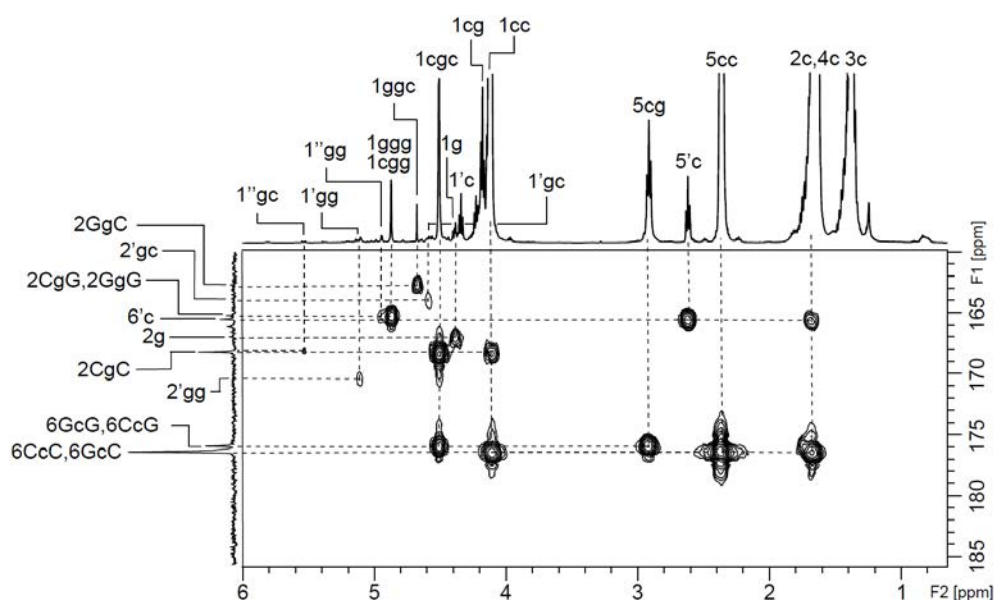


Figure 15 : Spectre HMBC du PCGS-70/30 (Région : 160-180 ppm) (500 MHz ; CDCl₃ + ATFA, 2/1 (vol/vol))

- **Unités glycine terminales**

Le spectre HMBC du PCGS-70/30 correspondant à la région des carbonyles (Figure 15) permet également d'identifier les différents carbones des unités glycine en extrémité des chaînes macromoléculaires. Il peut se former quatre types d'extrémités selon que la glycine soit liée au reste de la chaîne macromoléculaire par sa fonction amine ou par sa fonction acide et selon qu'elle soit liée à une unité glycine ou à une unité CL (groupes de type a, b, c et d, Tableau 5) :

Pour les groupes terminaux de type a et b, les carbonyles de l'unité Gly terminale résonnent dans les mêmes régions que ceux des unités dans les chaînes. Sur le spectre 2D HMBC, l'apparition de taches de corrélation entre ces carbonyles et des protons de faible intensité du spectre RMN ^1H permet d'identifier ces derniers comme des groupes méthylène terminaux de type a ou b.

Pour les groupes terminaux c et d, les carbonyles des extrémités carboxy trifluoroacétylées donnent des signaux de très faible intensité dans une zone différente de celles des carbonyles dans les chaînes. L'apparition d'une tache de corrélation entre ces signaux et des signaux de faible intensité du spectre RMN ^1H permet d'attribuer ces derniers aux protons méthylène en α d'une extrémité carboxy. La distinction entre les groupes c et d est basée sur le fait que les unités gg trifluoroacétylées sont plus déblindés que les unités gc.

Tableau 5 : Différents types d'unités glycine terminales du PCGS obtenu en fin de troisième phase

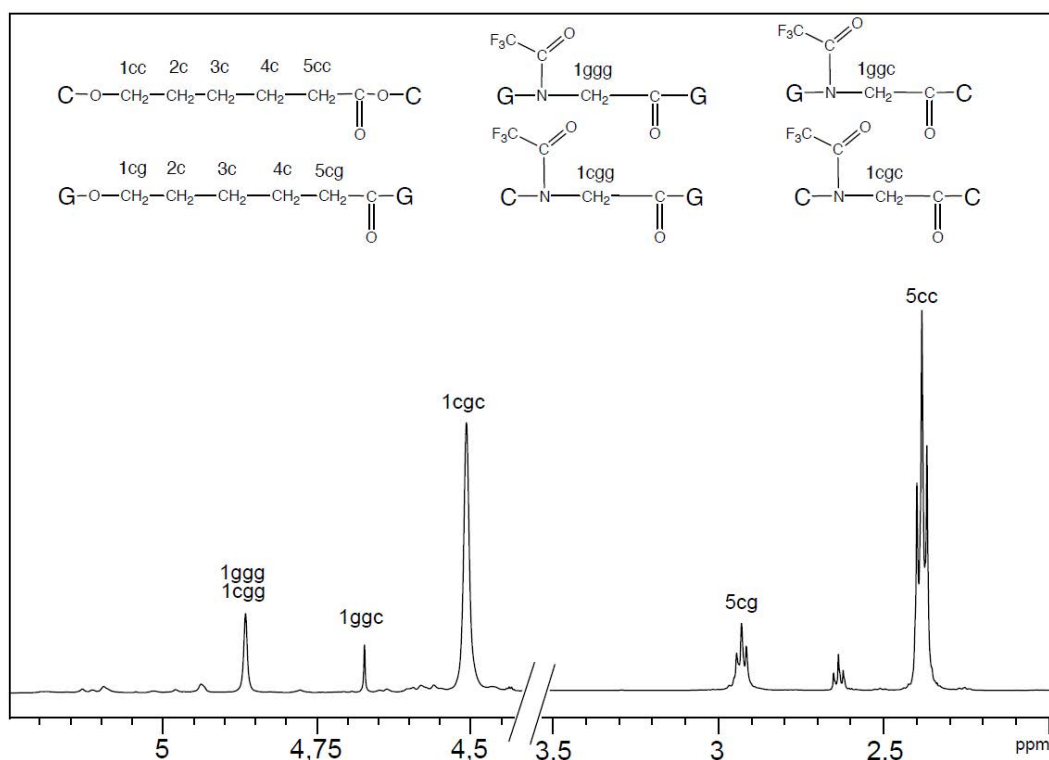
| | | |
|---|---|----------|
| a | $\begin{array}{c} \text{F}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O}) \\ \\ \text{F}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CH}_2)_5-\text{C}(=\text{O})- \\ \\ \text{O} \end{array}$ <p style="text-align: center;">1"gc</p> | 5,22 ppm |
| b | $\begin{array}{c} \text{F}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O}) \\ \\ \text{F}_3\text{C}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})- \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{O} \qquad \qquad \qquad \text{F}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O}) \end{array}$ <p style="text-align: center;">1"gg</p> | 4,93 ppm |
| c | $\begin{array}{c} \text{F}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O}) \\ \\ \text{F}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_5-\text{O}- \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{O} \qquad \qquad \qquad \text{F}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O}) \end{array}$ <p style="text-align: center;">1'gc</p> | 4,57 ppm |
| d | $\begin{array}{c} \text{F}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O}) \\ \\ \text{F}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}-\text{C}(=\text{O})- \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{O} \qquad \qquad \qquad \text{F}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O}) \qquad \qquad \qquad \text{F}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O}) \end{array}$ <p style="text-align: center;">1'gg</p> | 5,11 ppm |

III.3. Composition et masses molaires

III.3.1. Composition

Le rapport du nombre d'unités CL sur celui des unités Gly (CL/Gly) a été évalué par RMN ^1H en se basant sur les intensités relatives des signaux spécifiques de ces deux types d'unités :

- Le nombre d'unités CL est proportionnel aux intégrations des signaux 5cc (enchaînement purement ester) et 5cg (enchaînement mixte)
- Le nombre d'unités Gly est proportionnel aux intégrations des signaux 1ggg (enchaînement purement amide) et 1cgc, 1ggc et 1cgg (enchaînements mixtes).



La composition du PCGS a été calculée par le rapport :

$$\text{CL/Gly} = (I_{5cc} + I_{5cb}) / (I_{1ggc} + I_{1cgc} + I_{1ggg, 1cgg}) = 82/18$$

La valeur du rapport molaire expérimental CL/Gly du PCGS-70/30 est de loin inférieure à celle du rapport molaire initial (82/18 au lieu de 70/30). Ce résultat est dû à la sublimation d'une partie de la glycine en début de réaction, formant un dépôt blanc sur les parois du réacteur.

III.3.2. Masses molaires

Les masses molaires du PCGS-70/30 synthétisé ont été déterminées par CES à 60°C en utilisant le DMF comme éluant. La Figure 16, représentative du chromatogramme CES du PCGS-70/30, montre une courbe monomodale présentant une allure quasi-gaussienne. Les valeurs des masses molaires obtenues sont cependant assez faibles ($\overline{M}_n = 3500$ g/mol ; $\overline{M}_w = 8200$ g/mol) comparées à celles du PCBS obtenu pour la même composition initiale ($\overline{M}_n = 17400$ g/mol ; $\overline{M}_w = 46100$ g/mol).

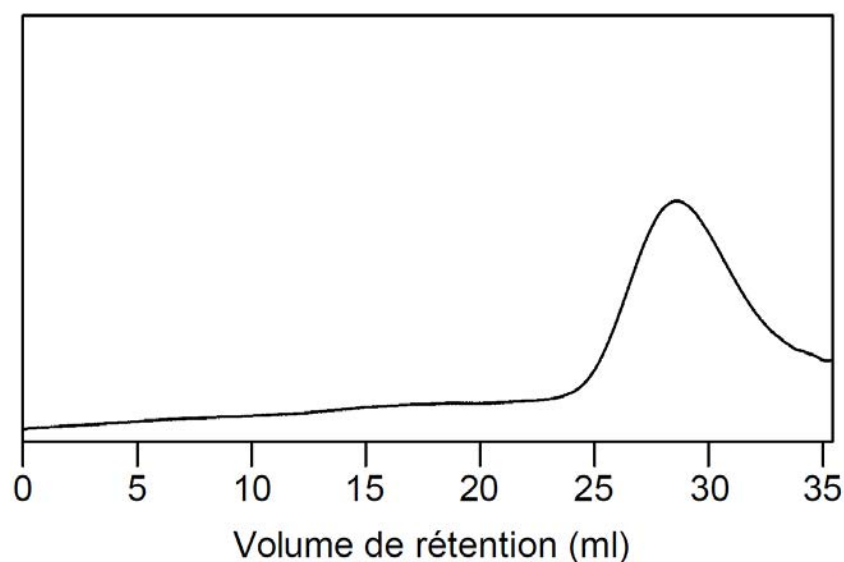
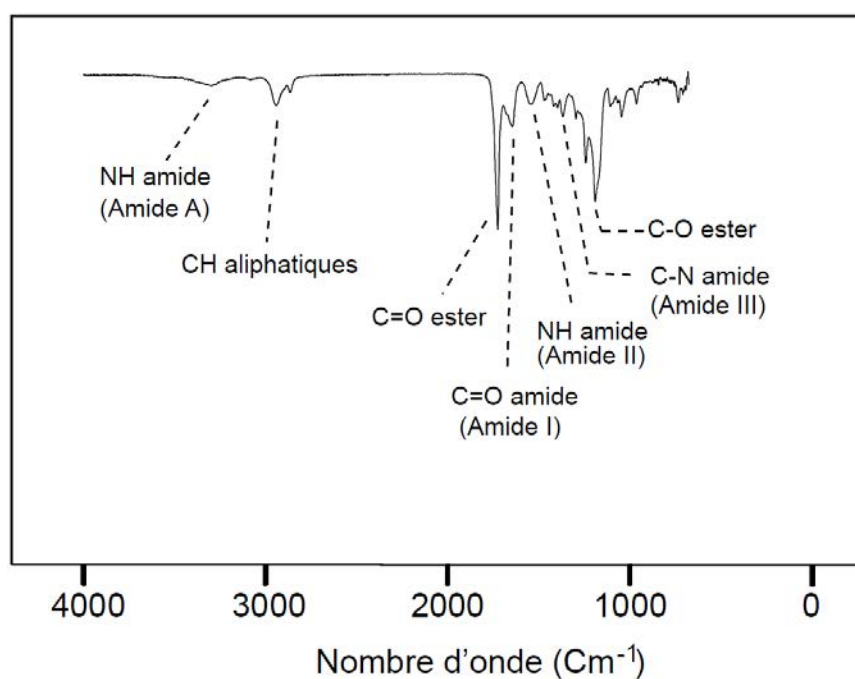


Figure 16 : Chromatogramme CES du PCGS-70/30 (Solvant : DMF, étalonnage : PMMA)

III.4. Analyse par IRTF

Le spectre IRTF du PCGS-70/30 (Figure 17) montre les principales bandes d'absorption relatives à la fonction ester, à la fonction amide et aux segments aliphatiques. Les différentes fréquences de vibration sont consignées dans le Tableau 6.



Amide A : Vibration d'élongation Amide II : Vibration de déformation

Amide I : Vibration d'élongation Amide III : Vibration d'élongation

Figure 17 : Spectre IRTF du PCGS-70/30

Tableau 6 : Attribution des différentes vibrations relevées sur le spectre IRTF du PCGS-70/30

| Nombre d'onde (Cm^{-1}) | | | | | | |
|------------------------------------|------------------|--------------|--------------|--------------------|------------------|--------------------|
| NH (Amide A) | NH (Amide II) | C-O Ester | C=O Ester | C-N (Amide III) | C=O (Amide I) | CH Aliphatiques |
| 3387 | 1521 | 1171 | 1726 | 1364 | 1677 | 2945 |

A la lumière des résultats que nous venons de rapporter et discuter, il apparaît que la polycondensation en masse d'un mélange CL/Gly 70/30 mol/mol conduit en trois phases au polyesteramide correspondant avec des masses molaires relativement faibles. Les analyses RMN indiquent la présence d'enchaînements purement ester, purement amide et mixtes. L'évaluation du rapport ester/amide dans ce copolymère révèle qu'il contient beaucoup moins d'unités glycine que la quantité initialement introduite, à cause d'une sublimation de la glycine en début de réaction. Avant d'examiner la microstructure et les propriétés thermique et mécanique de ce polyesteramide, nous avons jugé utile de généraliser cette méthode de synthèse à des mélanges CL/Gly de différentes compositions dans le but (i) de faire ressortir son caractère général et (ii) d'examiner l'influence que pourrait présenter la composition du PCGS sur ses propriétés.

IV. Généralisation de la méthode de synthèse

La polycondensation de mélanges CL/Gly de compositions différentes a été réalisée dans les mêmes conditions que celles utilisées pour la synthèse du PCGS-70/30. Nous avons obtenu sept nouveaux polyesteramides, notés PCGS-x/y, où x/y représente le rapport molaire CL/Gly. Nous avons analysé ces polyesteramides par CES, IRTF et RMN ^1H à l'état brut sans purification ultérieure.

Tous ces PCGS sont solubles dans les solvants d'analyse. Il faut noter que l'obtention de PCGS contenant des quantités de Gly supérieures à 30 %-mol ne s'est pas révélée possible, le milieu prenant en masse au début de la troisième phase de réaction pour donner un produit final dégradé, insoluble dans les solvants organiques.

IV.1. Analyse par CES

Les masses molaires des PCGS exprimées en équivalents PMMA sont regroupées dans le Tableau 7. Ces masses sont toutes inférieures à celles de l'homopolymère PCL synthétisé par polymérisation de la CL à 200 °C en présence de $\text{Ti}(\text{OBu})_4$ et diminuent progressivement de 48600 g/mol (PCGS-98/2) à 3500 g/mol (PCGS-70/30). D'autre part, les dispersités en masse molaire (\bar{M}) sont assez larges, surtout pour les

PCGS-98/2, -93/7, -90/10 et -85/15. Il apparaît ainsi que la présence d'unités Gly dans le milieu réactionnel a un effet défavorable sur la masse molaire finale des PCGS. Cet effet défavorable de la présence d'acide aminé a déjà été observé par Liu et col. ^[15] pour la polycondensation de l'acide 11-amino undécanoïque avec la CL et par Finlow et col. ^[14] pour la copolymérisation de l'acide L-lactique avec la glycine. Nous avons également constaté ce phénomène pour le système CL/ β -Ala discuté au deuxième chapitre. Il pourrait être dû ici aussi à une désactivation partielle du catalyseur suite à l'établissement d'interactions fortes entre le titane et les groupes amine ou amide présents dans le milieu.

Tableau 7: Résultats des analyses SEC de différents PCGS (Solvant : DMF, étalonnage : PMMA)

| PCGS-CL/Gly | \overline{M}_n (g/mol) | \overline{M}_w (g/mol) | D_M |
|-------------|--------------------------|--------------------------|-------|
| PCGS-100/0 | 68900 | 136400 | 1,98 |
| PCGS-98/2 | 48600 | 158000 | 3,25 |
| PCGS-95/5 | 38900 | 106500 | 2,73 |
| PCGS-93/7 | 34500 | 125800 | 3,64 |
| PCGS-90/10 | 31900 | 101600 | 3,18 |
| PCGS-85/15 | 25500 | 118800 | 4,67 |
| PCGS-80/20 | 7200 | 18400 | 2,55 |
| PCGS-70/30 | 3500 | 8200 | 2,33 |

IV.2. Analyse par IRTF

La Figure 18 représente l'évolution des caractéristiques spectroscopiques IRTF des PCGS obtenus en fonction du rapport molaire CL/Gly. L'augmentation de la fraction molaire en CL dans le mélange initial, se traduit par une augmentation de l'intensité de la bande d'absorption des carbonyles des fonctions ester située à 1726 cm^{-1} .

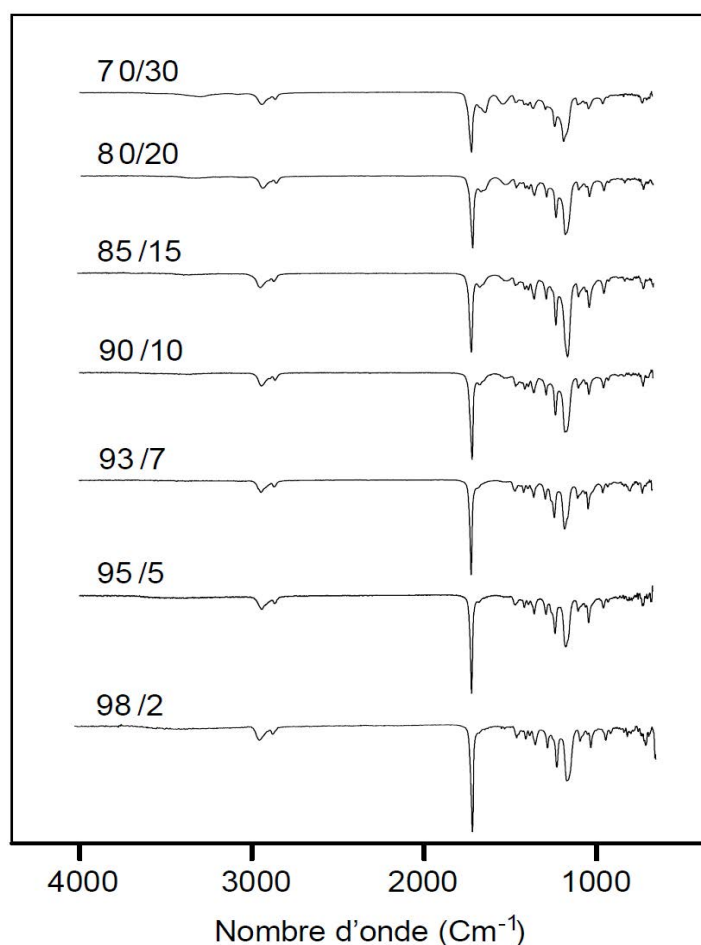


Figure 18: Spectres IRTF de PCGS obtenus pour différent rapport molaire CL/Gly

IV.3. Analyse par RMN ^1H

Les spectres RMN ^1H des différents PCGS (Figure 19) sont tous analogues à celui du PCGS-70/30 discuté plus haut. La composition et la microstructure de ces polymères peut être déterminée à partir des valeurs des intensités du couple de signaux 5cc/5cg (2,40/2,93 ppm), d'une part et celles des signaux 1ggg, 1cgc et 1cgg,1ggc (4,67 ; 4,51 et 4,87 ppm), d'autre part.

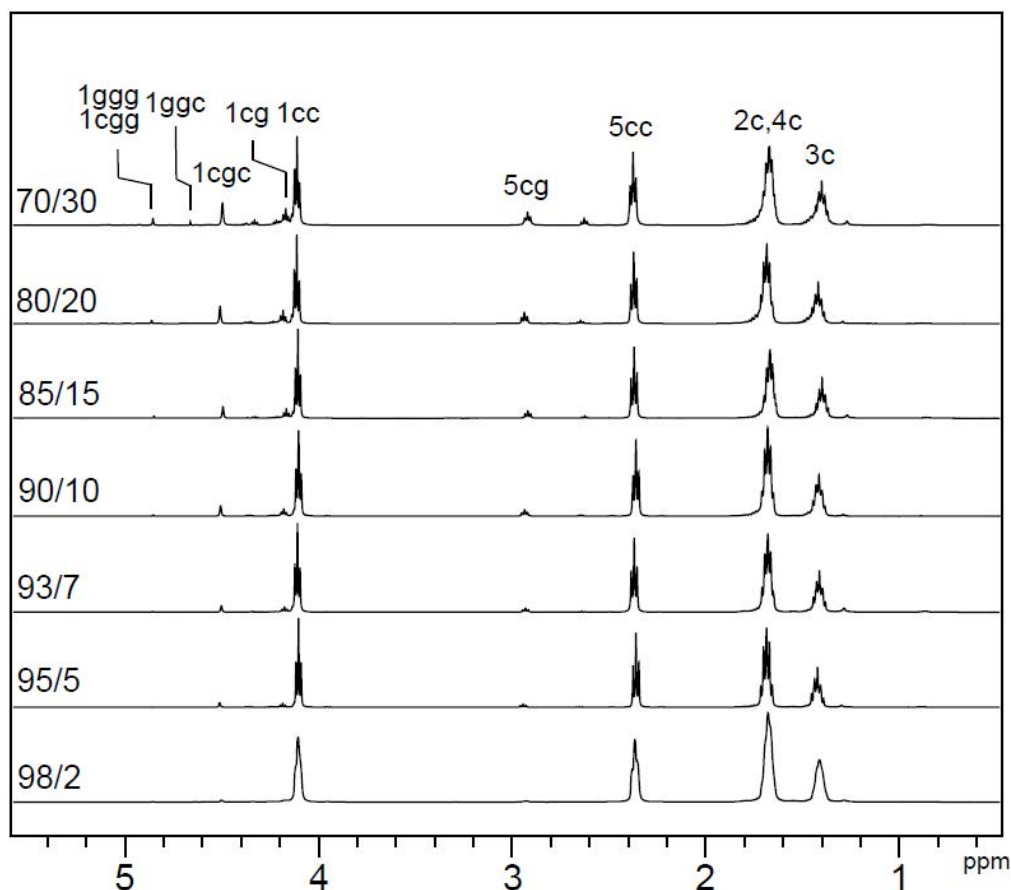


Figure 19 : Evolution des intensités de signaux des spectres RMN ^1H des PCGS en fonction du rapport molaire initial CL/Gly (500 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 (vol/vol))

• Composition des PCGS

En passant du PCGS-98/2 au PCGS-70/30, l'intensité des signaux relatifs aux unités Gly (1cgc, 1ggg, 1cgg et 1ggc) diminue progressivement. Il se produit également une augmentation progressive de l'intensité du signal 5cg consécutif à la modification de la composition initiale.

La composition de chacun des PCGS est déterminée à partir de l'expression utilisée précédemment :

$$\text{CL/Gly} = (I_{5\text{cc}} + I_{5\text{cg}}) / (I_{1\text{ggc}} + I_{1\text{cgc}} + I_{1\text{ggg}, 1\text{cgg}})$$

Les résultats consignés dans le Tableau 8 montrent que les PCGS-85/15, -80/20 et -70/30 présentent une composition différente de celle du mélange initial, la différence étant accentuée pour les plus fortes teneurs en glycine. Les conditions d'expérimentation, utilisées dans leur préparation, conduisent en effet à une sublimation d'une quantité plus ou moins importante de glycine. La quantité sublimée est d'autant plus importante que la fraction molaire initiale en glycine est importante.

• Microstructure

L'indice de randomisation et les longueurs moyennes en nombre des séquences CL et Gly ont également été évaluées. Les relations établies dans le deuxième chapitre pour le système CL/β-Ala deviennent dans ce cas :

$$R = \frac{P_{cg}}{P_c \times P_g}$$

P_c et P_g correspondent respectivement aux probabilités de trouver des unités CL et Gly dans le PCGS. Elles sont déterminées par RMN 1H , à partir des fractions molaires globales des unités CL et Gly.

$$P_c = \frac{I_{5cc} + I_{5cg}}{I_{5cc} + I_{5cg} + I_{1cgc} + I_{1ggc} + I_{1ggg,1cgg}} \quad P_g = \frac{I_{1cgc} + I_{1ggc} + I_{1ggg,1cgg}}{I_{5cc} + I_{5cg} + I_{1cgc} + I_{1ggc} + I_{1ggg,1cgg}}$$

P_{cg} correspond à la probabilité de trouver une unité CL engagée dans un enchaînement mixte. Elle correspond à la fraction des unités mixtes dans le PCGS.

$$P_{cg} = \frac{I_{5cg}}{I_{5cc} + I_{5cg} + I_{1cgc} + I_{1ggc} + I_{1ggg,1cgg}}$$

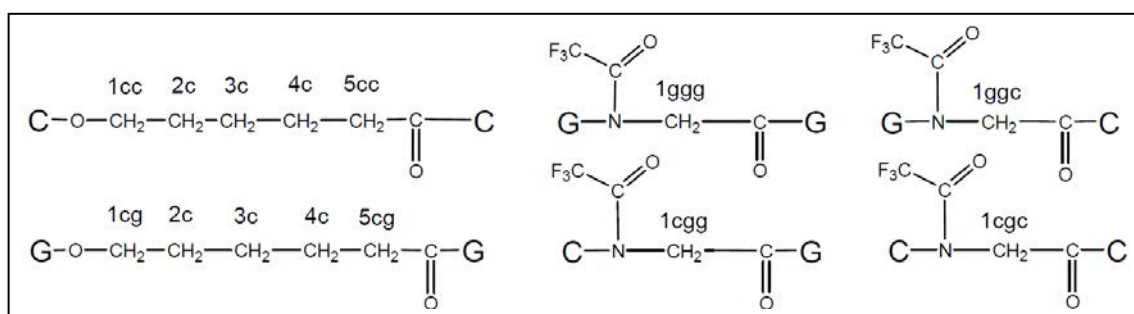


Figure 20 : Enchaînements observés sur les spectres RMN 1H de PCGS

Les longueurs moyennes en nombre des différentes séquences CL et Gly dans les chaînes macromoléculaires du PCGS (L_c et L_g) sont définies par le rapport entre le nombre d'unités CL ou Gly et le nombre d'unités mixtes :

$$L_c = \frac{I_{5cc} + I_{5cg}}{I_{5cg}} \quad L_g = \frac{I_{1cgc} + I_{1ggc} + I_{1ggg,1cgg}}{I_{5cg}}$$

Les compositions CL/Gly, l'indice de randomisation et les longueurs moyennes en nombre des séquences Gly et CL des PCGS sont consignées dans le Tableau 8.

La composition CL/Gly est proche de la valeur initiale uniquement pour les PCGS contenant de faibles fractions en Gly (≤ 10 mol-%). D'autre part, les indices de randomisation sont proches de 1 indépendamment de la composition initiale du PCGS, montrant que ces sept polymères présentent une microstructure statistique.

Tableau 8 : Composition, degré de randomisation et longueurs de chaînes des PCGS

| PCGS | CL/Gly | R | L_c | L_g |
|-------|--------|------|-------|-------|
| 98/2 | 98/2 | 1,05 | 60,9 | 0,96 |
| 95/5 | 96/4 | 1,06 | 21,2 | 0,98 |
| 93/7 | 94/6 | 1,07 | 16,0 | 0,99 |
| 90/10 | 91/9 | 1,05 | 11,1 | 1,04 |
| 85/15 | 89/11 | 1,09 | 9,1 | 1,02 |
| 80/20 | 86/14 | 1,11 | 6,6 | 1,04 |
| 70/30 | 82/18 | 1,08 | 5,3 | 1,12 |

V. Propriétés thermiques et mécaniques

Le comportement thermique des polyesteramides synthétisés a été examiné par analyse calorimétrique différentielle (DSC) et par analyse thermogravimétrique (TGA). Le comportement mécanique de ces matériaux a été évalué par essais de traction.

V.1. Analyses thermiques

Le tableau 9 regroupe les résultats des analyses DSC et TGA pour les copolymères synthétisés.

• Analyse Calorimétrique Différentielle :

Les thermogrammes DSC des polyesteramides PCGS (Figure 21) mettent en évidence la présence d'une transition vitreuse à une température relativement faible mais toujours supérieure à celle de la PCL ($T_g = -64^\circ\text{C}$). L'écart est d'autant plus important que la fraction des unités glycine dans le copolymère est importante. L'incorporation d'unités glycine dans les chaînes de PCL conduit à l'établissement d'interactions par liaisons hydrogène intermoléculaires qui font augmenter la température de transition vitreuse. Parallèlement, à l'exception du PCGS-98/2, les températures de fusion (T_m) des PCGS sont plus basses que celles de la PCL, reflétant ainsi les perturbations apportées dans l'arrangement des chaînes PCL par les unités Gly : Lorsque la teneur en unités Gly augmente, la longueur des séquences PCL diminue, ce qui entraîne nécessairement une diminution de la température de fusion des

zones cristallines PCL. Le PCGS-70/30 présente un pic de cristallisation à $-3\text{ }^{\circ}\text{C}$ et le point de fusion le plus bas, mais il est difficile de comparer ce polymère aux autres à cause de sa masse molaire relativement faible.

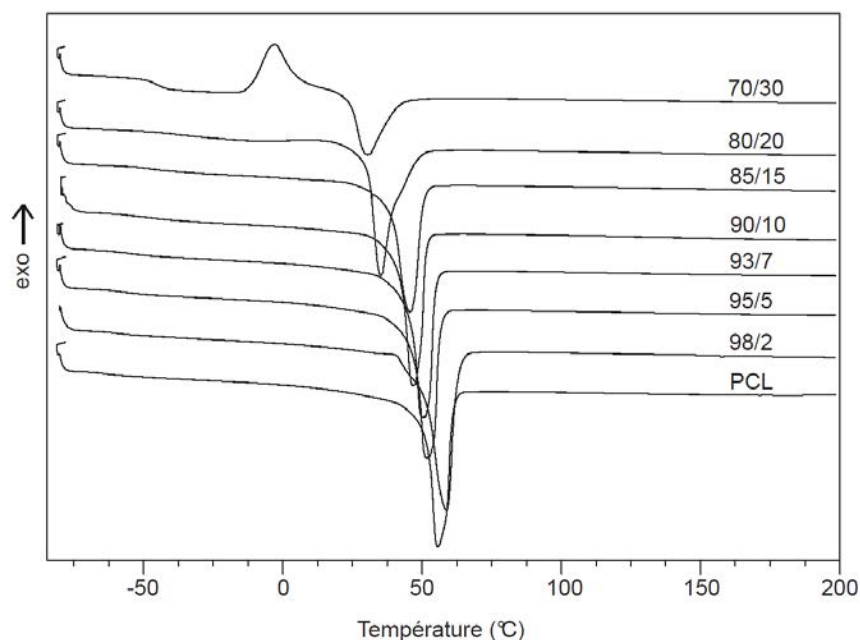


Figure 21 : Thermogrammes DSC de la PCL et des PCGS-98/2 à -70/30

- **Analyse Thermogravimétrique**

L'étude de la dégradation par ATG met en évidence la stabilité de ces copolymères jusqu'à environ $320\text{ }^{\circ}\text{C}$. Les températures de dégradation à 5% ($T_{d,5\%}$) des divers polyesteramides sont toutes supérieures à celle de la PCL. Il est tout de fois surprenant que les valeurs les plus élevées de ces températures correspondent aux copolymères le moins riche en unité Gly.

Tableau 9 : Résultats des analyses thermiques DSC et ATG de la PCL et des polyesteramides PCGS-98/2 à -70/30

| Polymères | T _g (°C) | T _m (°C) | T _c (°C) | ΔH_f (J/g) | T _{d,5%} (°C) |
|------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|------------------------|
| PCL | -64 | 55 | 32 | 49,8 | 293 |
| PCGS-98/2 | -60 | 58 | - | 54,3 | 329 |
| PCGS-95/5 | -59 | 51 | - | 46,6 | 331 |
| PCGS-93/7 | -54 | 50 | - | 43,7 | 331 |
| PCGS-90/10 | -51 | 46 | - | 41,8 | 336 |
| PCGS-85/15 | -46 | 45 | - | 41,5 | 335 |
| PCGS-80/20 | -39 | 35 | - | 44,8 | 324 |
| PCGS-70/30 | -44 | 30 | -3 | 25,7 | 319 |

V.2. Propriétés mécaniques des polyesteramides par essais de traction

Des essais de tractions ont été menés sur des éprouvettes des PCGS-98/2 à -60/40 préparées par moulage par injection. Les PCGS de rapport molaire CL/Gly 80/20 et 70/30, de faible masse molaire, se sont révélés trop fragiles pour que des éprouvettes puissent être préparées. La Figure 22 regroupe les courbes contrainte-élongation obtenues et le Tableau 10 les différentes valeurs caractéristiques du comportement mécanique des PCGS qui en sont déduites : Contrainte maximale (R_m), module d'Young (E), contrainte à la rupture (σ_r) et allongement à la rupture (ϵ_r). Pour la plupart des PCGS, les valeurs de la contrainte maximale (R_m), du module d'Young (E) et de la contrainte à la rupture (σ_r) sont supérieures à celles de la PCL. Ces valeurs augmentent avec la proportion d'unités Gly, ce qui est attendu pour des polymères contenant des quantités croissantes d'unités rigides capables d'établir des liaisons H intermoléculaires.

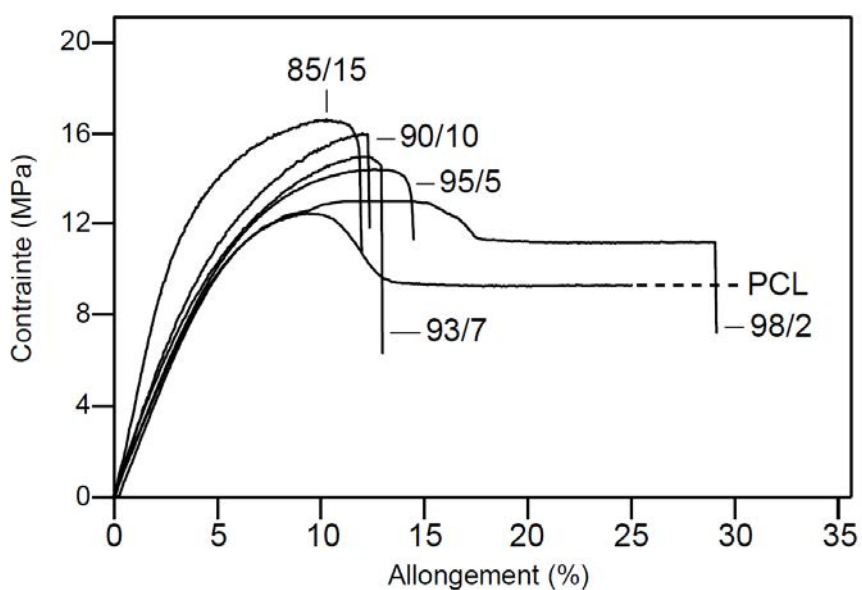


Figure 22 : Courbes contrainte-élongation obtenues pour la PCL et différents PCGS

Tableau 10 : Module d'Young (E), contrainte maximale (R_m), contrainte à la rupture (σ_r) et allongement à la rupture (ϵ_r) obtenus par essais de traction sur la PCL et les PCGS

| Polymères | E (MPa) | R_m (MPa) | σ_r (MPa) | ϵ_r (%) |
|-----------|-----------|-------------|------------------|------------------|
| 100/0 | 250 | 12,7 | 10,4 | 287,5 |
| 98/2 | 236 | 13,3 | 11,3 | 29,1 |
| 95/5 | 233 | 14,5 | 13,7 | 14,4 |
| 93/7 | 256 | 14,9 | 14,5 | 13,0 |
| 90/10 | 267 | 15,9 | 15,9 | 12,3 |
| 85/15 | 400 | 16,5 | 15,3 | 11,8 |

Conclusion

Une série de polyesteramides statistiques a été synthétisée par ouverture de cycle et polycondensation en masse de mélanges ϵ -caprolactone-glycine. La caractérisation structurale des polyesteramides a été effectuée par RMN ^1H , ^{13}C et 2D, ainsi que par spectroscopie IRFT. L'étude RMN montre que le degré de randomisation R de ces polyesteramides est voisin de 1 ($1,05 < R < 1,11$), ce qui signifie qu'ils ont, comme attendu, une microstructure statistique. Les masses molaires moyennes en nombre évaluées par CES varient entre 2300 g/mol et 46300 g/mol avec une dispersité en masses molaires assez large. Les masses molaires diminuent fortement lorsque la fraction molaire en glycine augmente, ce qui a été expliqué par une désactivation partielle du catalyseur consécutif à des interactions fortes entre le titane et les groupes amine ou amide. L'analyse DSC indique que ces PCGS sont semi-cristallins. La température de fusion, proche de celle de la PCL, diminue lorsque la fraction en glycine augmente alors que la transition vitreuse augmente. Ceci a été expliqué par le fait que l'incorporation d'unités glycine dans les chaînes de PCL conduit d'une part à l'établissement d'interactions par liaisons hydrogène intermoléculaires qui fait augmenter la température de transition vitreuse, et d'autre part à une perturbation dans l'arrangement des chaînes PCL par les unités Gly entraînant ainsi une diminution de la température de fusion des zones cristallines PCL. Les PCGS dont la fraction en glycine est supérieure à 15 %, de masse molaire très faible, sont trop fragiles pour que leur comportement mécanique puisse être étudié. Les essais de traction réalisés sur les autres PCGS montrent, comme attendu, des augmentations du module d'Young et de la contrainte à la rupture lorsque la fraction molaire en glycine augmente.

Références bibliographiques

- [1] J. Wisniak, *Rev. CENIC Cienc. Quím.* **2007**, 38, 345.
- [2] E.I. Gusev, V.I. Skvortsova, S.A. Dambinova, K.S. Raevskiy, A.A. Alekseev, V.G. Bashkatova, A.V. Kovalenko, V.S. Kudrin, E.V. Yakovleva, *Cerebrovasc. Dis.* **2000**, 10, 49.
- [3] M.D. Wheeler, K. Ikejima, N. Enomoto, R.F. Stacklewitz, V. Seabra, Z. Zhong, M. Yin, P. Schemmer, M.L. Rose, I. Rusyn, B. Bradford, R.G. Thurman, *Cell. Mol. Life Sci. CMLS* **1999**, 56, 843.
- [4] L.M. Yang, N.N. Jiang, Z.Y. Zhao, *Adv. Mater. Res.* **2011**, 396-398, 1711.
- [5] F. Stewart, *Aust. J. Chem.* **1969**, 22, 1291.
- [6] J. Helder, F.E. Kohn, S. Sato, J.W. van den Berg, J. Feijen, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1985**, 6, 9.
- [7] N. Yonezawa, F. Toda, M. Hasegawa, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1985**, 6, 607.
- [8] P.J.A. In't Veld, Z.-R. Shen, G.A. Takens, P.J. Dijkstra, J. Feijen, *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **1994**, 32, 1063.
- [9] J. Montané, E. Armelin, L. Asín, A. Rodríguez-Galán, J. Puiggali, *J. Appl. Polym. Sci.* **2002**, 85, 1815.
- [10] L. Asín, E. Armelin, J. Montané, A. Rodríguez-Galán, J. Puiggali, *J Polym Sci Part Polym Chem* **2001**, 39, 4283.
- [11] N. Paredes, A. Rodríguez-Galán, J. Puiggali, *J Polym Sci Part Polym Chem* **1998**, 36, 1271.
- [12] N. Paredes, M.T. Casas, J. Puiggali, *J. Polym. Sci. Part B Polym. Phys.* **2001**, 39, 1036.
- [13] H.-L. Guan, C. Deng, X.-Y. Xu, Q.-Z. Liang, X.-S. Chen, X.-B. Jing, *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2005**, 43, 1144.
- [14] Z. Wang, X. Hou, Z. Mao, R. Ye, Y. Mo, D.E. Finlow, *Iran Polym J* **2008**, 17, 791.
- [15] Z. Qian, S. Li, Y. He, C. Li, X. Liu, *Polym. Degrad. Stab.* **2003**, 81, 279.

CHAPITRE IV

Polyesteramide alterné poly(ϵ -caprolactone- β -alanine)

La méthode de synthèse que nous avons décrite et discutée au deuxième chapitre permet la polymérisation de mélanges caprolactone- β -alanine (CL/ β -Ala) en polyesteramides statistiques. Le déroulement simultané, dès la première phase, d'une homopolymérisation de la CL amorcée par l'une des fonctions présentes dans le milieu réactionnel (COOH, NH₂ et OH) est en effet inévitable dans nos conditions de réaction et entraîne la formation d'un PEA de microstructure statistique.

Nous nous proposons d'examiner dans ce chapitre les possibilités de transformation d'un système équimolaire CL/ β -Ala en un PEA alterné par inhibition de la polymérisation de la CL dans la première phase, en favorisant l'ouverture du cycle CL par le groupe amine plutôt que par le groupe carboxy et en limitant cette première phase à un dimère qu'il sera ensuite possible de polymériser pour former un polymère alterné.

Avant d'aborder cette étude, nous avons jugé utile d'examiner la réactivité de l'hétérocycle caprolactonique vis-à-vis des fonctions COOH, NH₂ et OH.

I. Etude sur des systèmes modèles

Les trois composés modèles que nous avons sélectionnés pour réaliser cette étude sont : la dodécane-1-amine (DA), le dodécane-1-ol (DO) et l'acide dodécanoïque (AD). Nous avons mis en réaction chacun de ces composés avec la CL à 120-160 °C pendant 1 h.

I.1. Système DA/CL

La réaction entre DA et CL a été réalisée à deux températures inférieures à 200 °C en l'absence de catalyseur (Figure 1). L'analyse des mélanges réactionnels obtenus après 1 h de réaction a été effectuée par RMN ¹H en utilisant un mélange CDCl₃/ATFA (2:1 vol/vol) comme solvant.

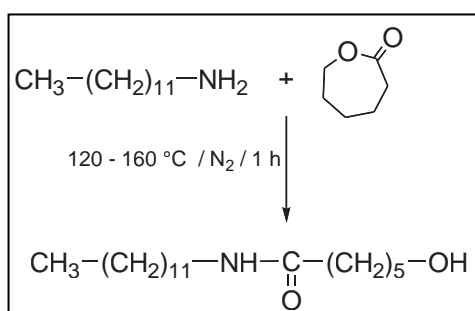


Figure 1 : Réaction du système DA/CL (1/1 mol/mol) réalisée en masse à 120 °C et à 160 °C pendant 1 h

L'analyse des spectres présentés dans les Figures 2 et 3 conduit à l'identification et à la quantification des différentes espèces présentes dans le mélange réactionnel. Les résultats issus de cette analyse (Tableau 1) permettent de faire les constatations suivantes :

- Aussi bien à 120 °C qu'à 160 °C, la fonction amine conduit à l'ouverture du cycle caprolactone.
- L'évolution de la réaction entre DA et CL ne se limite pas, dans les deux cas, à la formation du dimère amide attendu (DA-CL). Le mélange réactionnel comporte en effet en plus des réactifs non transformés, différentes espèces intégrant dans leur structure des motifs DA-CL et CL-CL à terminaisons hydroxy.
- L'abaissement de la température de réaction de 160 °C à 120 °C réduit la réactivité de la fonction amine vis-à-vis du cycle caprolactone mais il défavorise nettement l'autocondensation de la CL.

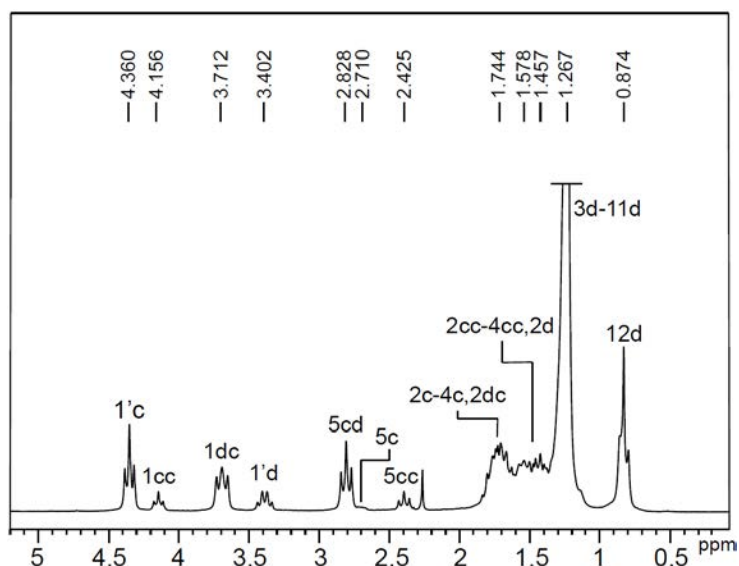


Figure 2 : Spectre RMN ^1H du produit de réaction du système DA/CL (1/1 mol/mol, 160 °C, 1 h) (200 MHz ; CDCl_3 +ATFA, 2/1 vol/vol)

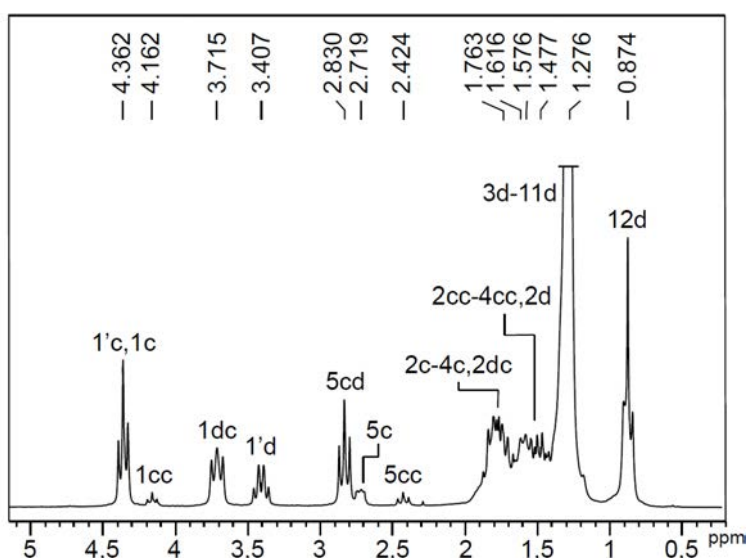
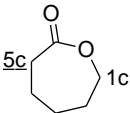
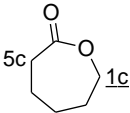


Figure 3 : Spectre RMN ^1H du produit de réaction du système DA/CL (1/1 mol/mol, 120 °C, 1 h) (200 MHz ; CDCl_3 +ATFA, 2/1 vol/vol)

Tableau 1 : Fractions molaires des différentes fonctions obtenues dans le produit de réaction du système DA/CL 1/1 mol/mol à 120 °C et 160 °C

| Structures | Fractions molaires (%) [*] | |
|---|-------------------------------------|--------|
| | 120 °C | 160 °C |
| $\text{--O--(CH}_2\text{)}_4\text{--}\overset{5cd}{\text{CH}_2\text{--}}\overset{1dc}{\text{C(=O)--NH--CH}_2\text{--(CH}_2\text{)}_{10}\text{--CH}_3$ | 69,4 | 71,5 |
| $\text{--O--(CH}_2\text{)}_4\text{--}\overset{5cc}{\text{CH}_2\text{--}}\overset{1cc}{\text{C(=O)--O--CH}_2\text{--(CH}_2\text{)}_4\text{--C(=O)--}}$ | 11,2 | 21,8 |
|  | 19,4 | 6,7 |
| $\text{--O--(CH}_2\text{)}_4\text{--CH}_2\text{--}\overset{1dc}{\text{C(=O)--NH--CH}_2\text{--(CH}_2\text{)}_{10}\text{--CH}_3$ | 62,6 | 70,5 |
| $\text{H}_2\text{N--}\overset{1'd}{\text{CH}_2\text{--(CH}_2\text{)}_{10}\text{--CH}_3$ | 37,4 | 29,5 |
| $\text{--O--(CH}_2\text{)}_4\text{--CH}_2\text{--}\overset{5cc}{\text{C(=O)--O--CH}_2\text{--(CH}_2\text{)}_4\text{--C(=O)--}}$ | 11,0 | 22,3 |
|  | 20,4 | 6,9 |
| $\text{HO--}\overset{1'c}{\text{CH}_2\text{--(CH}_2\text{)}_4\text{--C(=O)--}}$ | 68,6 | 70,8 |

^{*}déterminées à partir des intensités relatives des signaux correspondants

Il apparaît à la lumière de ces premiers résultats que le déroulement de la première phase de la polycondensation entre la β-Ala-Et et la CL à 200 °C n'est pas favorable à l'obtention d'une structure alternée. Une réduction de la température du milieu réactionnel semble être indispensable pour inhiber l'autocondensation de la CL. C'est pourquoi l'étude de deux autres systèmes modèles a été réalisée à 120 °C.

1.2. Systèmes DO/CL et AD/CL

A 120 °C et en l'absence de catalyseur, ces deux systèmes montrent des comportements analogues caractérisés par l'absence totale de réactivité. Le spectre RMN ¹H de chacun des deux mélanges réactionnels, obtenus au bout de 1 h (Figures 4 et 5) montrent en effet les signaux des protons des deux réactifs et l'absence de toute résonance traduisant le déroulement d'une ouverture de cycle de la CL par DO ou AD ou d'une homopolymérisation de la CL.

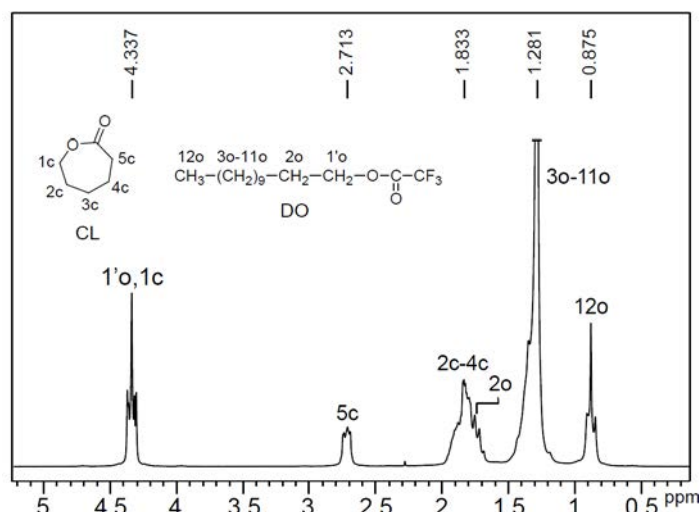


Figure 4 : Spectre RMN ^1H du mélange obtenu par réaction DO/CL (1/1 mol/mol) à 120 °C pendant 1 h (200 MHz ; CDCl_3 +ATFA, 2/1 vol/vol)

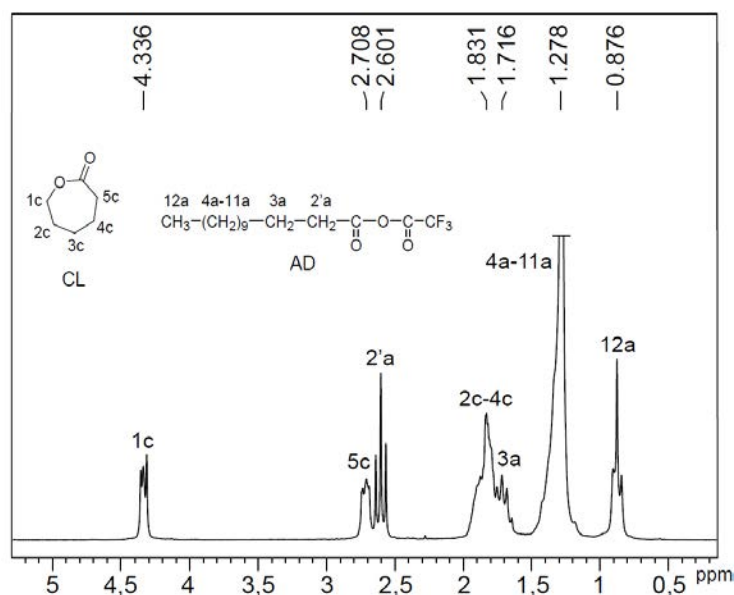


Figure 5 : Spectre RMN ^1H du mélange obtenu au bout de 1 h par réaction AD/CL (1/1 mol/mol) à 120 °C (200 MHz ; CDCl_3 +ATFA, 2/1 vol/vol)

1.3. Système DO/AD/CL

En mettant en réaction la CL avec un mélange DO/AD dans un rapport molaire (CL/DO/AD : 1/1/1) à 120 °C, nous avons constaté curieusement la transformation totale de la CL après 1 h de réaction. En effet, nous n'observons plus les signaux relatifs à ce composé sur le spectre RMN ^1H du produit final (Figure 6). Ce spectre indique par contre la présence de motifs de condensation CL-CL, DO-CL ou AD-CL avec des terminaisons hydroxy et carboxy. Ce résultat à priori surprenant peut s'interpréter si l'on considère que les groupes

carboxy de AD agissent comme catalyseurs de l'ouverture de cycle de CL, favorisant leur réaction avec les groupes hydroxy de DO.

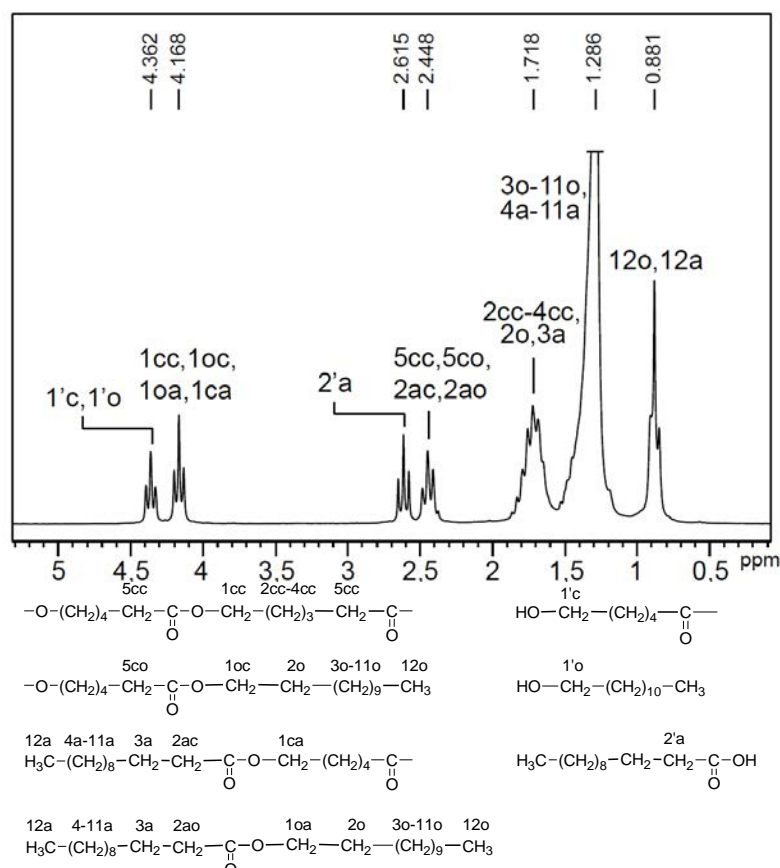


Figure 6 : Spectre RMN ^1H du produit de la réaction DO/AD/CL (1/1/1 mol /mol/mol) à 120 °C pendant 1 h (200 MHz ; CDCl_3 +ATFA, 2/1 vol/vol)

1.4. Systèmes DA/AD/CL et DA/DO/CL

Afin de confirmer l'hypothèse précédente sur le rôle catalytique de COOH , nous avons mis en réaction, dans un premier temps, la CL avec un mélange DA/AD (DA/AD/CL : 1/1/1 mol/mol/mol). Le spectre RMN ^1H du mélange obtenu après 1 h de réaction (Figure 7) montre l'absence totale de résonances relatives à CL, contrairement à ce que nous avons relevé pour le système DA/CL (paragraphe I.3). Cela traduit clairement l'effet catalytique de COOH sur l'homopolymérisation de la CL à 120 °C. Cette hypothèse est d'autant plus plausible que le système DA/DO/CL (Figure 8) présente une évolution analogue à celle du système DA/CL et ne montre qu'une transformation partielle de la CL.

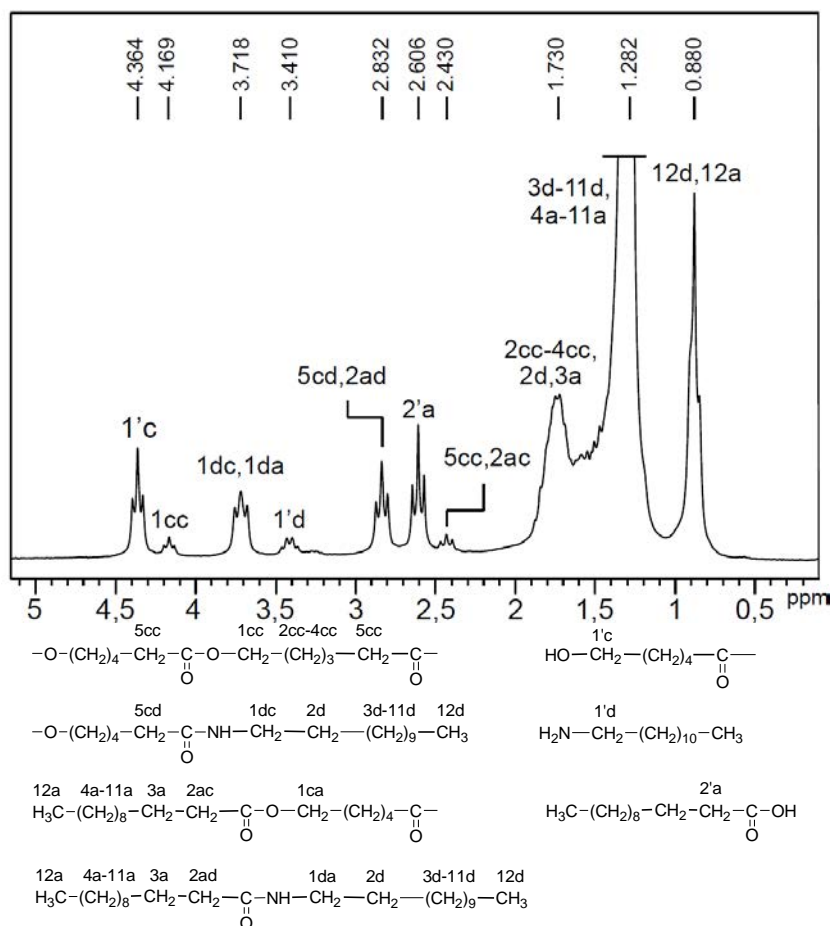


Figure 7 : Spectre RMN ^1H du produit de la réaction DA/AD/CL (1/1/1 mol/mol/mol) obtenu après 1 h à 120 °C (200 MHz ; CDCl_3 +ATFA, 2/1 vol/vol)

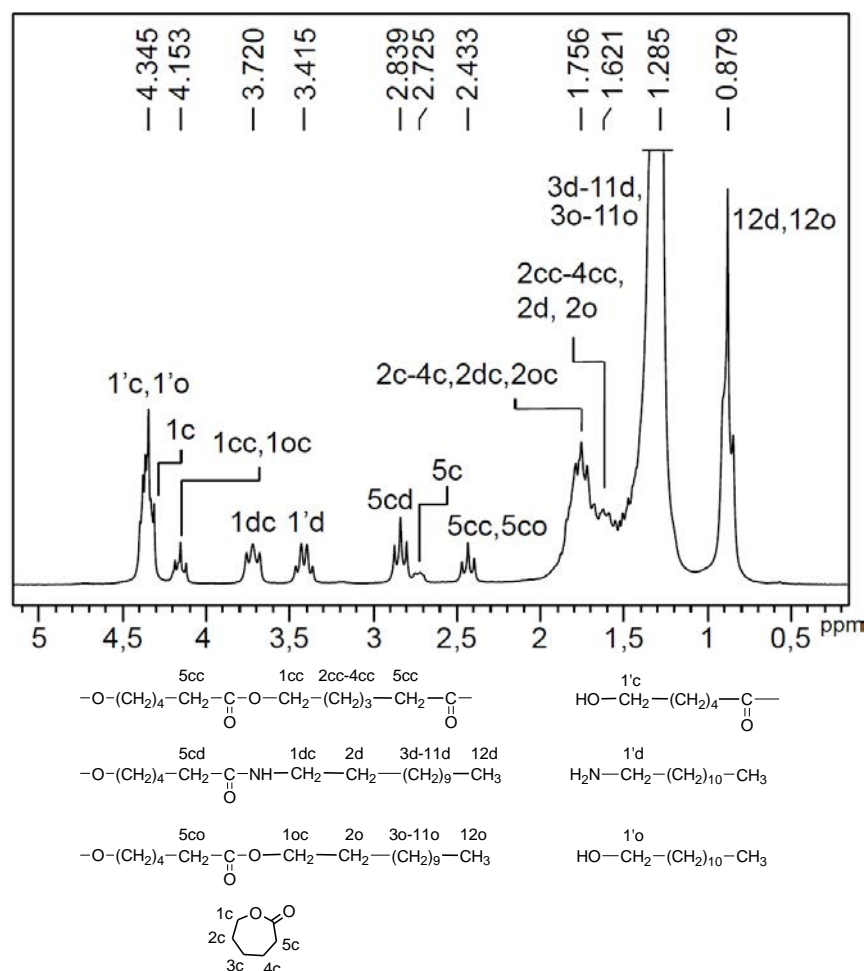


Figure 8 : Spectre RMN ^1H du produit de la réaction DA/DO/CL (1/1/1 mol/mol/mol) obtenu après 1 h à 120 °C (200 MHz ; CDCl_3 +ATFA, 2/1 vol/vol)

On peut conclure à la lumière de cette étude que la présence dans le milieu réactionnel de fonctions carboxyliques favorise l'homopolymérisation de la CL même à 120 °C en l'absence de catalyseur. Il était dès lors nécessaire de substituer la β-alanine par son ester méthylé (noté β-Ala-Me) ou éthylé (noté β-Ala-Et) pour tenter de minimiser cette homopolymérisation et d'aboutir à un PEA alterné. L'utilisation de ces esters est d'autant plus intéressante que la réaction CL/β-Ala ne peut pas être réalisée à l'état fondu à 120 °C à cause de la température de fusion trop élevée de la β-Ala (200 °C). La β-Ala-Me et la β-Ala-Et, commercialisées sous forme de chlorhydrates, présentent des températures de fusion nettement plus faibles.

II. Etude de la première phase

Les conditions d'expérimentation définies pour la première phase du procédé de préparation des PCBS ne peuvent pas être transposées directement au système CL/β-Ala-Me. Nous avons donc réalisé une série d'essais préliminaires pour définir le cadre général de l'expérimentation.

II.1. Essais préliminaires

Les esters de la β-alanine sont commercialisés sous forme de chlorhydrates ayant des points de fusion relativement faibles : 107 et 70 °C respectivement pour la β-Ala-Me et la β-Ala-Et. La réaction entre la β-Ala-Me et la CL réalisée à 120 °C pendant 1 h s'est révélée totalement inopérante. Le spectre RMN ^1H du mélange montre uniquement les signaux relatifs aux réactifs (Figure 9). Il était donc nécessaire d'essayer de libérer la fonction amine de la β-Ala-Me avant de la mettre en réaction avec la CL.

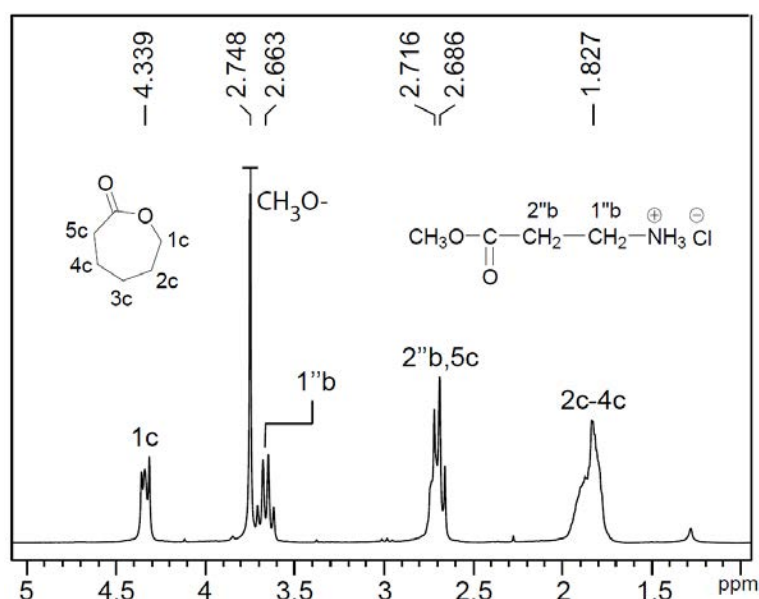


Figure 9 : Spectre RMN ^1H du produit obtenu par réaction du système CL/β-Ala-Me réalisée à 120 °C pendant 1 h (200 MHz ; CDCl_3 +ATFA, 2/1 vol/vol)

Un traitement préalable à la soude étant exclu à cause de la présence de la fonction ester et les essais réalisés avec la triéthylamine (Et_3N) ou le bicarbonate de sodium (NaHCO_3) n'étant pas du tout concluants, nous avons essayé d'utiliser la méthode proposée par Ananda et col. ^[1] basée sur le traitement des chlorhydrates d'acides α-aminés par du zinc activé. Dans ce cas également, le spectre IFTR du produit montre une très faible bande d'absorption correspondant au NH_2 à 3200 cm^{-1} alors qu'une énorme bande d'absorption caractéristique du chlorhydrate est visible vers 2900 cm^{-1} .

Cependant, il n'est pas exclu qu'en présence de base faible (Et_3N ou NaHCO_3) il s'établisse un équilibre fortement déplacé vers la forme protonée. L'ester aminé libre, même présent dans le milieu en faible concentration, pourrait alors ouvrir le cycle CL pour conduire à l'amide correspondant selon le schéma réactionnel présenté Figure 10.

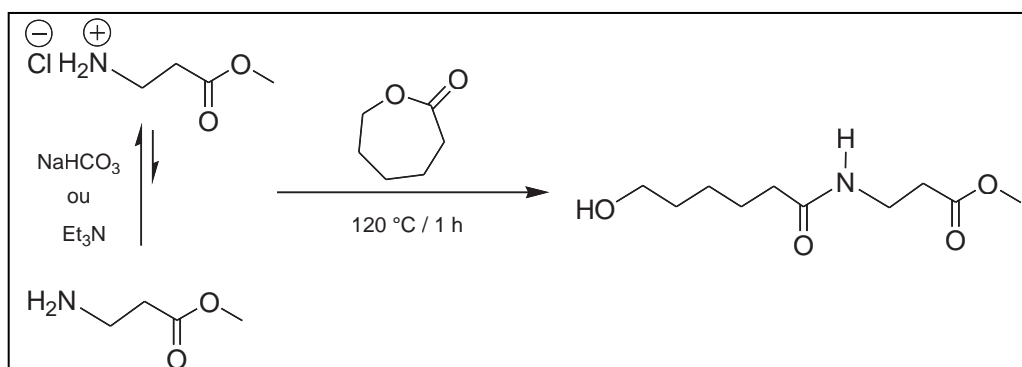


Figure 10 : Déprotonation de la β-Ala-Me puis réaction avec l'ε-caprolactone

II.2. Essais de condensation en milieu basique

Pour réaliser cette étude nous avons sélectionné trois entités basiques : Et₃N, NaHCO₃ et la TBD (1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène). Le choix de cette troisième base est lié au fait qu'elle pourrait jouer un double rôle dans l'ouverture de cycle de la CL : (i) libérer la fonction amine et (ii) catalyser l'aminolyse de la CL. Les travaux publiés récemment par Hedrick et col. ^[2] ont montré que la TBD catalyse très efficacement l'ouverture des esters cycliques (lactide, δ-valerolactone et ε-caprolactone) par les groupes hydroxy. Selon la nature de l'ester cyclique, la polymérisation par ouverture de cycle est plus ou moins rapide : Dans le cas du lactide, une masse molaire moyenne en nombre de 62600 g/mol est atteinte au bout d'une minute. Pour la δ-valerolactone, on n'atteint une masse de 16500 g/mol qu'après 30 min de réaction. En ce qui concerne l'ε-caprolactone, il faut attendre 8 h pour obtenir un polymère ayant une masse molaire moyenne en nombre de 20800 g/mol. Dans le mécanisme rapporté par ces auteurs, le rôle de TBD est de réaliser le couplage entre le monomère et l'amorceur (Figure 11). L'intérêt de ce catalyseur dans le cadre de nos travaux est qu'il évite l'apparition d'extrémités carboxy dans le milieu réactionnel. Il n'y a présence dans le milieu que d'extrémités hydroxy. Dans notre cas, les groupes amine de l'ester de la β-alanine, plus réactifs que des groupes hydroxy, pourraient conduire à l'ouverture de la CL.

Les mélanges réactionnels issus de ces trois essais préliminaires ont été analysés par RMN ¹H après 1 h de réaction.

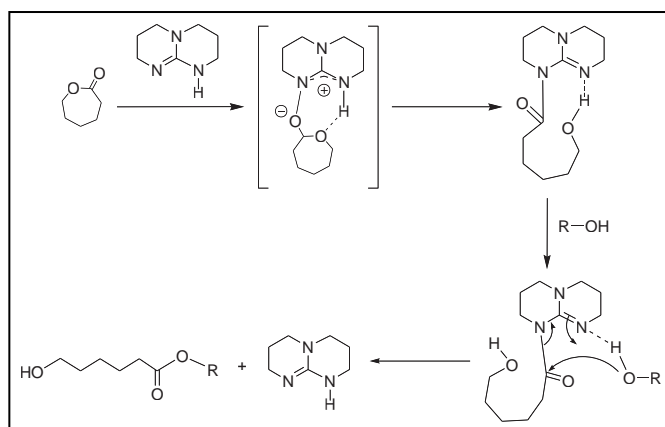


Figure 11 : Mécanisme de l'ouverture de cycle de l'ε-caprolactone en présence de TBD et d'un alcool comme amorceur ^{[3][4]}

Le spectre obtenu en utilisant la TBD indique qu'il se produit uniquement une homopolymérisation de la polycaprolactone, amorcée sur des traces d'eau étant donné la présence d'extrémités hydroxy. La β-Ala-Me n'intervient pas dans ce cas dans l'ouverture de la CL (Figure 12).

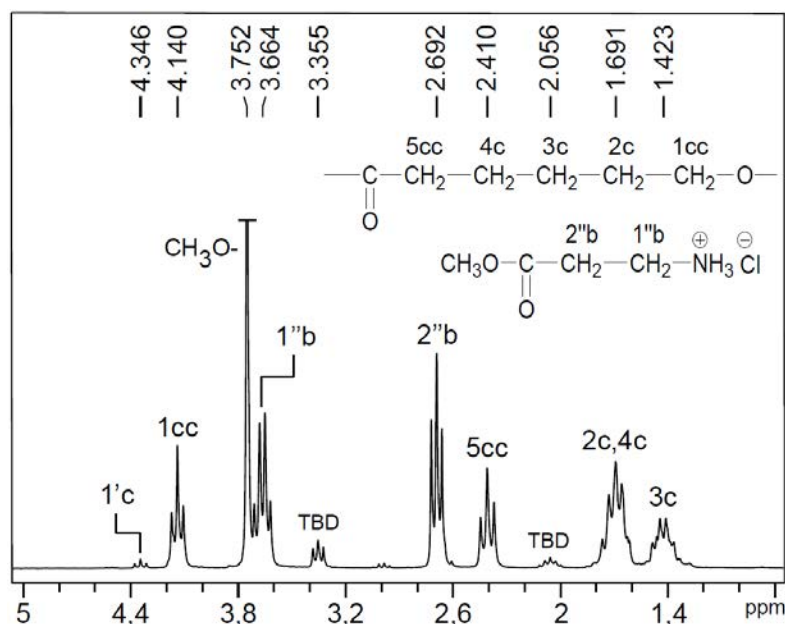


Figure 12 : Spectre RMN ¹H du produit de la réaction CL/β-Ala-Me à 120 °C pendant 1 h en présence de 1% en masse de TBD (200 MHz ; CDCl₃+ATFA, 2/1 vol/vol)

Dans les cas des études réalisées en présence d'Et₃N et de NaHCO₃, des superpositions de pics dans les spectres réalisés dans le mélange CDCl₃/ATFA (Figures 13a et 14a) ne permettent pas d'accéder aux fractions molaires de tous les composés présents dans le milieu. C'est pourquoi l'analyse de ces deux produits a été faite dans le CDCl₃ sans ajout d'anhydride trifluoroacétique (Figures 13b, 14b).

Les attributions de divers signaux aux différents méthylènes (Tableau 2), indiquent la présence d'enchaînements β-Ala-CL, CL-CL, β-Ala-β-Ala avec différentes terminaisons (COOH, NH₂, NH₃⁺, OH) et de CL résiduelle. Les proportions relatives de ces différentes espèces varient avec la nature de la base utilisée.

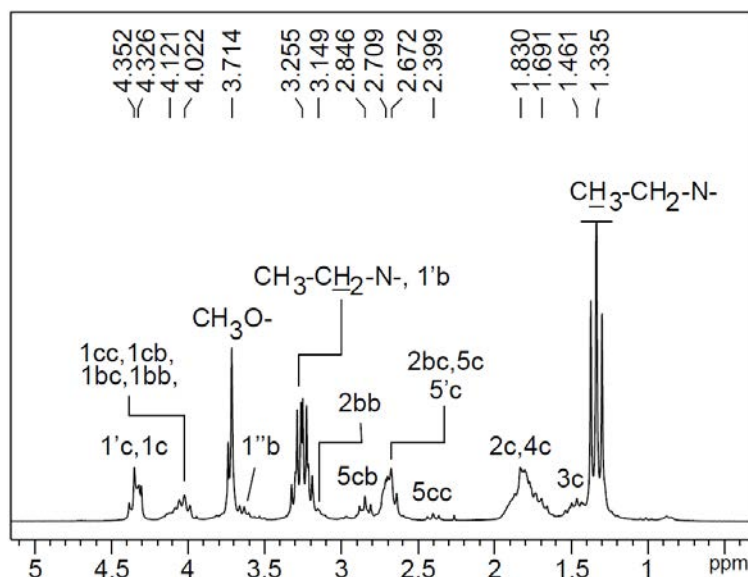


Figure 13a : Spectre RMN ¹H du produit obtenu par réaction du système CL/β-Ala-Me/Et₃N à 120 °C pendant 1 h (200 MHz ; CDCl₃+ATFA, 2/1 vol/vol)

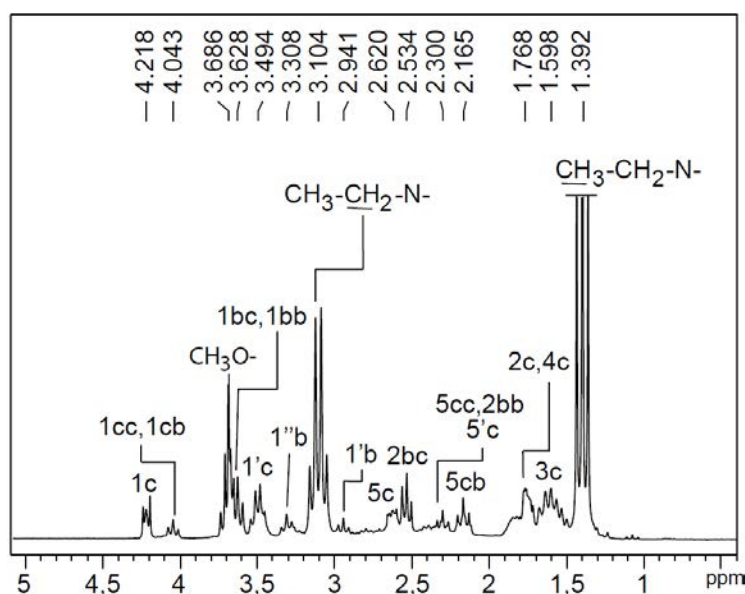


Figure 13b : Spectre RMN ¹H du produit obtenu par réaction CL/β-Ala-Me /Et₃N à 120 °C pendant 1 h (200 MHz ; CDCl₃)

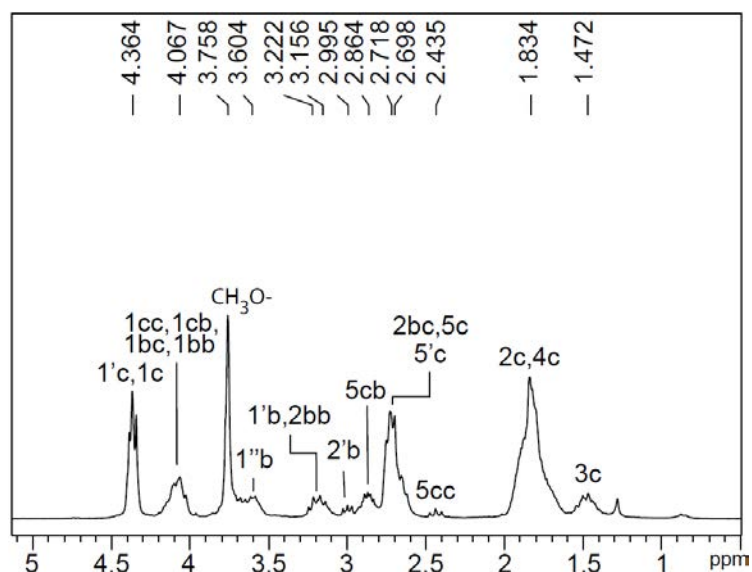


Figure 14a : Spectre RMN ^1H du produit obtenu par réaction $\text{CL}/\beta\text{-Ala-Me}/\text{NaHCO}_3$ à $120\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 1 h (200 MHz ; CDCl_3 +ATFA, 2/1 vol/vol)

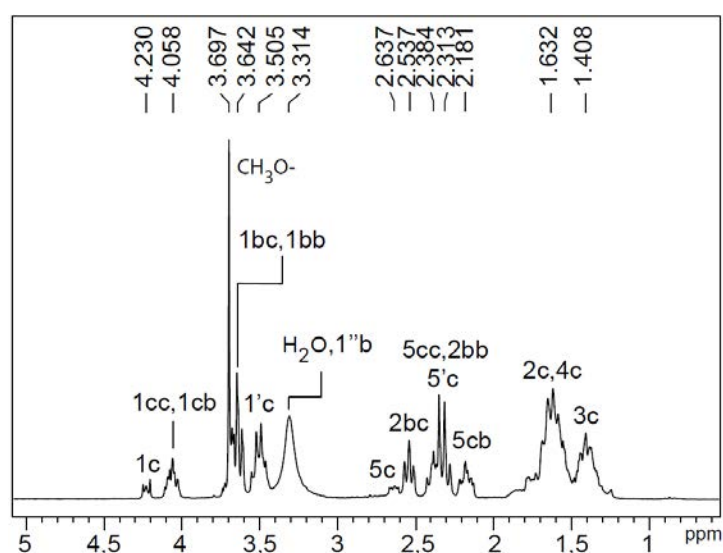
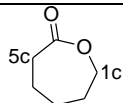


Figure 14b : Spectre RMN ^1H du produit obtenu par réaction équimolaire $\text{CL}/\beta\text{-Ala-Me}/\text{NaHCO}_3$ à $120\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 1 h (200 MHz ; CDCl_3)

Tableau 2 : Structures de différentes espèces obtenus par réactions équimolaires CL/β-Ala-Me /Et₃N et CL/β-Ala-Me /NaHCO₃ réalisées à 120 °C pendant 1 h

| | |
|---|---|
| $\begin{array}{c} \text{5cb} \qquad \qquad \text{1bc} \\ \text{--O--(CH}_2\text{)}_4\text{--CH}_2\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{--NH--CH}_2\text{--CH}_2\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{--} \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{2bc} \qquad \qquad \text{1cb} \\ \text{--NH--CH}_2\text{--CH}_2\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{--O--CH}_2\text{--(CH}_2\text{)}_4\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{--} \end{array}$ |
| $\begin{array}{c} \text{5cc} \qquad \qquad \text{1cc} \\ \text{--O--(CH}_2\text{)}_4\text{--CH}_2\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{--O--CH}_2\text{--(CH}_2\text{)}_4\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{--} \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{2bb} \qquad \qquad \text{1bb} \\ \text{--NH--CH}_2\text{--CH}_2\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{--NH--CH}_2\text{--CH}_2\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{--} \end{array}$ |
| $\begin{array}{c} \text{5'c} \\ \text{--O--(CH}_2\text{)}_4\text{--CH}_2\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{--OH} \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{1'b} \\ \text{H}_2\text{N--CH}_2\text{--CH}_2\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{--} \end{array}$ |
| $\begin{array}{c} \text{1'c} \\ \text{HO--CH}_2\text{--(CH}_2\text{)}_4\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{--} \end{array}$ | $\begin{array}{c} \text{1''b} \\ \text{H}_3\text{N}^+\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{--} \end{array}$ |
|  | $\begin{array}{c} \text{2'b} \\ \text{--NH--CH}_2\text{--CH}_2\text{--}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{--OH} \end{array}$ |

Nous avons cherché à évaluer la quantité des enchaînements mixtes formés par rapport à la quantité d'enchâînements homopolymères. Pour cela nous avons calculé le rapport de la somme des intégrations des signaux correspondants aux enchaînements mixtes sur la somme des intégrations des signaux des enchaînements ester et amide. Ce rapport est défini par :

$$Q = (I_{5cb} + I_{2bc}) / (I_{5cc} + I_{2bb})$$

La valeur de Q est de 1,7 dans le cas de l'utilisation de la triéthylamine. Il est de 3,7 dans le cas du bicarbonate de sodium.

D'autre part, nous avons également évalué la fraction molaire en CL libre par :

$$F_{5c} = I_{5c} / (I_{5c} + I_{5cc} + I_{5cb})$$

C'est ainsi que la fraction de CL résiduelle était de 21,9 % en présence de NaHCO₃ et de 33,4 % en présence de Et₃N.

Ces résultats montrent que l'utilisation du bicarbonate de sodium présente un double intérêt : bien qu'il conduise à la plus faible fraction molaire en CL libre, les fractions en enchaînements mixtes sont plus importantes. C'est sur cette base que nous avons sélectionné le bicarbonate de sodium pour poursuivre cette étude.

La réaction du système β-Ala-Et/CL est donc reprise en présence de NaHCO₃ mais en ajoutant également la TBD de sorte que le NaHCO₃ déprotone le chlorhydrate β-Ala-Et et que la TBD permette le couplage de l'ester à la CL. Le mélange réactionnel obtenu au bout de 1 h de réaction à 120 °C est analysé par RMN ¹H d'une part dans le mélange CDCl₃/ATFA et d'autre part dans le CDCl₃ (Figures 15a et 15b). Il apparaît sur les deux spectres les mêmes signaux que ceux observés sur les spectres du produit obtenu en l'absence de TBD (Figures

14a et 14b). Les attributions de divers signaux aux protons correspondants sont regroupées dans le Tableau 2 présenté ci-dessus.

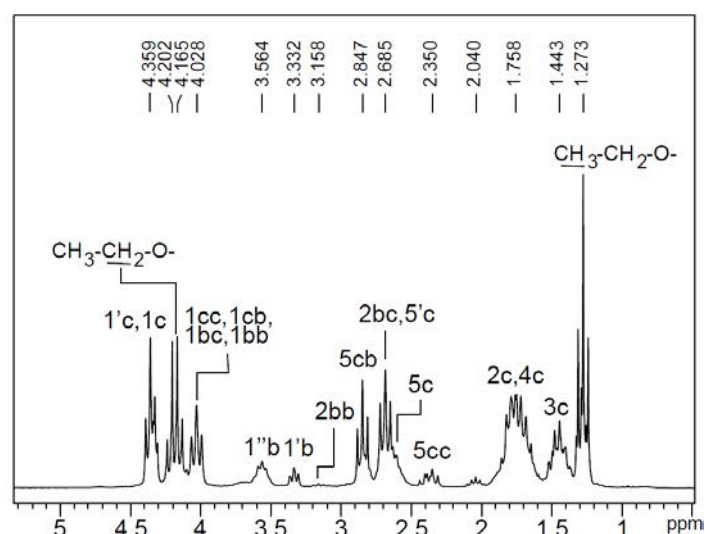


Figure 15a : Spectre RMN ^1H du produit obtenu par réaction CL/ β -Ala-Et / NaHCO_3 en présence de 1% de TBD à 120 °C pendant 1 h (200 MHz ; CDCl_3 +ATFA, 2/1 vol/vol)

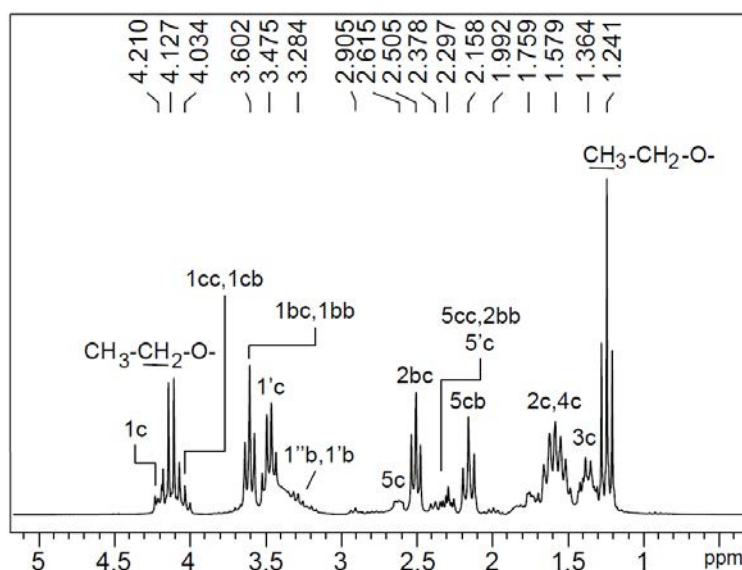


Figure 15b : Spectre RMN ^1H du produit obtenu par réaction CL/ β -Ala-Et / NaHCO_3 en présence de 1% de TBD à 120 °C pendant 1 h (200 MHz ; CDCl_3)

Le rapport Q de la somme des intégrations des signaux correspondants aux enchaînements mixtes sur la somme des intégrations des signaux des enchaînements ester et amide donne dans ce cas une valeur de 6,5 pour la réaction conduite en présence de TBD. L'utilisation de NaHCO_3 en présence de TBD conduit à une augmentation de la fraction en unités mixtes β -Ala-CL et par voie de conséquence à une diminution de la fraction en unités homopolymères.

D'autre part, la fraction en CL libre défini par le rapport $5c/(5c+5cc+5cb)$ donne une valeur de 21,0 %. La fraction en CL libre obtenue en présence de TBD est donc comparable à celle obtenue en absence de TBD.

Cette étude nous permet de conclure que les meilleurs résultats (valeurs élevées des fractions en enchaînements alternés (ester-amide)s et faible valeur de la fraction en CL libre) sont obtenus en utilisant le système CL/ β -Ala-Et/ NaHCO_3 en présence de TBD.

Avant de réaliser la polycondensation en masse du mélange issu de ce système, la TBD et le bicarbonate ont été éliminés du mélange réactionnel. Pour ce faire, le produit de la première phase obtenu par réaction équimolaire du système CL/ β -Ala-Et/ NaHCO_3 en présence de TBD (1% en masse) est solubilisé dans le chlorure de méthylène afin d'éliminer le NaHCO_3 par filtration. La phase organique est ensuite lavée à l'eau pour éliminer le TBD. Le produit obtenu, après séchage et évaporation du solvant, est analysé par RMN ^1H . Son spectre, présenté à la Figure 16, révèle une diminution marquée des intensités des signaux relatifs aux enchaînements purement ester et purement amide au profit des signaux des enchaînements mixtes ester-amide. Le rapport Q de la somme des intensités des signaux (5cb et 2bc) correspondant aux enchaînements mixtes par la somme des intensités des signaux (5cc et 2bb) correspondants aux enchaînements purement ester et amide après purification est de 8,2. De plus, le spectre met clairement en évidence que l'intensité du signal correspondant aux extrémités amine (1'b) est très faible comparée à celle des extrémités hydroxy (1'c). Cela montre que les différents oligomères formés présentent principalement une extrémité hydroxy et une extrémité éthoxy.

Ces premiers résultats sont donc très intéressants et prometteurs pour l'obtention d'un PEA présentant une forte tendance à l'alternance.

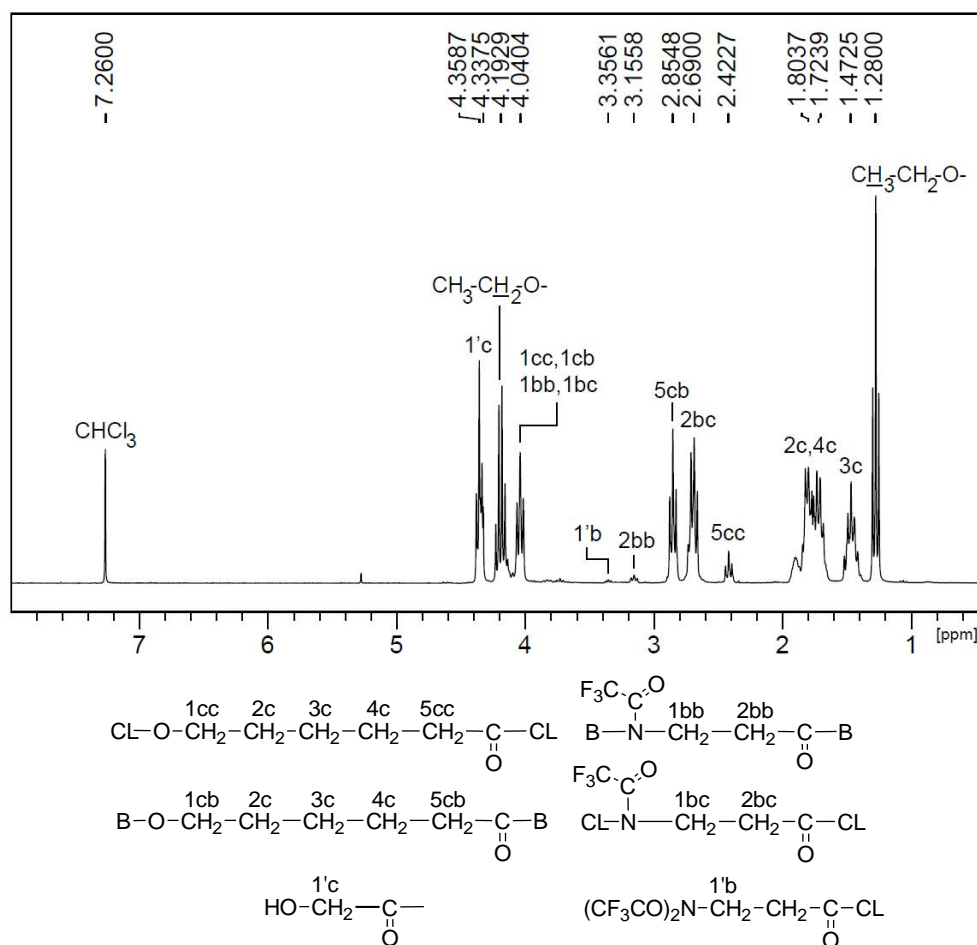


Figure 16 : Spectre RMN ^1H du produit de la réaction CL/ β -Ala-Et à la fin de la 1^{ère} phase (300 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 vol/vol)

Nous rapportons dans ce qui suit la polycondensation en masse du mélange issu de ce système permettant d'aboutir à un polyesteramide alterné.

III. Polycondensation du produit de la première phase

Le produit obtenu en fin de la première phase, terminé majoritairement ester et hydroxy, est polycondensé, après élimination de bicarbonate et de TBD, par ajout d'un catalyseur et réduction de la pression du mélange réactionnel (deuxième et troisième phases) :

- Dans la deuxième phase, le mélange réactionnel est porté à une température de 200 °C sous courant d'azote pendant 1 h en présence de 0,2 % en masse du tétra n-butoxy titane ($\text{Ti}(\text{OBu})_4$), pour permettre la transformation du mélange obtenu en fin de la première phase en oligomères.
- La croissance des chaînes de polyesteramides est réalisée au cours de la troisième phase qui consiste à agiter le mélange réactionnel pendant 4 h à 240 °C sous une pression de 0,1 mbar.

La Figure 17 illustre le schéma réactionnel ainsi que les conditions générales utilisées lors de cette polycondensation conduisant à l'obtention du polyesteramide "quasi-alterné" CL/β-Ala-Et 1/1 mol/mol qui sera noté dans la suite du texte par PCBA-50/50.

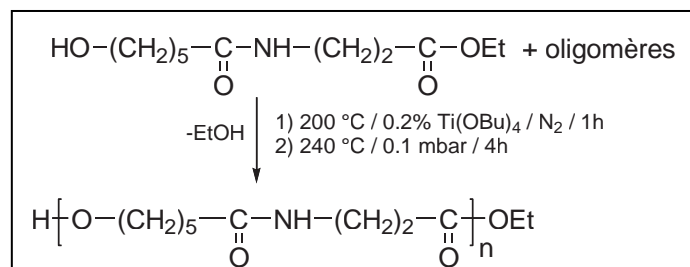


Figure 17 : Synthèse du polyesteramide alterné PCBA-50/50

III.1. Analyse par RMN ^1H

Le PCBA-50/50 obtenu en fin de troisième phase a été analysé par RMN ^1H à 500 MHz dans un mélange $\text{CDCl}_3/\text{ATFA}$ (2/1 vol/vol). Le spectre (Figure 18) montre les mêmes signaux que celui du PCBS-50/50 (Chapitre II). Les signaux vers les faibles résonnances sont relatifs aux trois méthylènes en β , γ et δ de la fonction ester vers 1,70 ppm (2c, 4c) et 1,43 ppm (3c). L'enchaînement polyester est traduite par les signaux 1cc et 5cc à 2,40 et 4,14 ppm et relatifs au méthylène $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}-\text{CO}-\text{CL}-$ et au méthylène $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{CO}-\text{O}-\text{CL}-$, respectivement. L'enchaînement poly (β -alanine) est caractérisé par la présence de signaux à 4,08 ppm (1bb) et 3,15 ppm (2bb) correspondant respectivement aux deux méthylènes $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}-\text{CO}-\text{B}-$ et $-\text{B}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CO}-$. Le deux groupes de signaux, 1bc et 2bc d'une part et 1cb et 5cb d'autre part, sont relatifs aux enchaînements esteramide et sont attribués de la façon suivante :

- Les signaux 1bc (4,03 ppm) et 2bc (2,68 ppm) correspondent respectivement aux méthylènes $-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_2}-\text{N}-\text{CO}-\text{CL}-$ et $-\text{CL}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CO}-$ d'une fonction amide trifluoroacétylée reliant une unité β -alanine à une unité ε -caprolactone.
- Les résonnances 1cb (4,14 ppm) et 5cb (2,83 ppm) sont relatifs respectivement aux méthylènes $-\underline{\text{CH}_2}-\text{O}-\text{CO}-$ et $-\underline{\text{CH}_2}-\text{CO}-\text{O}-$ d'une unité CL entourée de deux unités β -Ala.

On observe également sur ce spectre les extrémités hydroxy des unités CL terminales à travers le signal à 4,35 ppm relatif au méthylène en α de la fonction hydroxy trifluoroacétylée (1'c). Le signal à 1,27 ppm est relatif au méthyle terminal de l'extrémité ester éthylique des unités β -Ala.

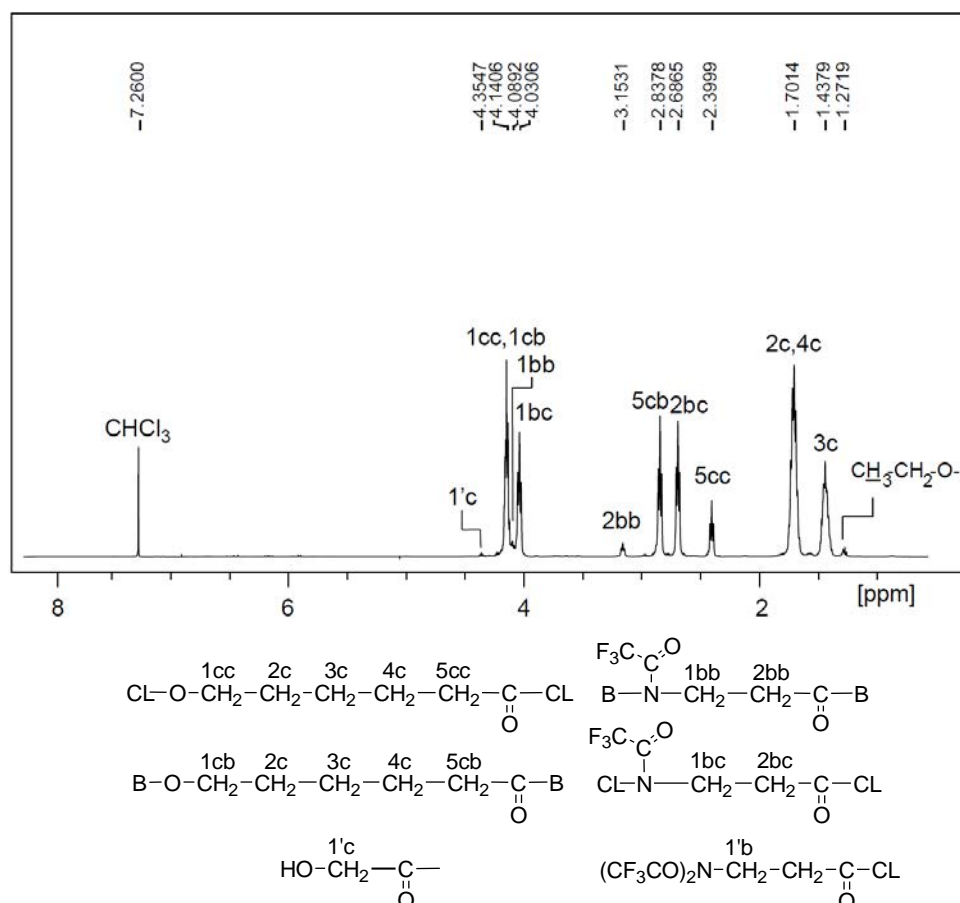


Figure 18 : Spectre RMN ^1H du PCBA-50/50 (500 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 vol/vol)

III.2. Analyse par RMN ^{13}C

La Figure 19 présente le spectre RMN ^{13}C du PCBA-50/50. Les différents signaux apparaissant sur ce spectre ont été facilement attribués grâce au spectre RMN ^{13}C du PCBS-50/50 (Chapitre II) et aux spectres RMN 2D (HSQC et HMBC). Le Tableau 3 présente les différentes triades observées sur le RMN ^{13}C . Cependant, contrairement au PCBS-50/50, le spectre du PCBA-50/50 ne montre la présence que de cinq signaux dans la région des carbonyles (170-180 ppm) : trois carbonyles ester et deux carbonyles amide. Le signal du carbonyle 3BbB correspondant à la triade B-B-B n'apparaît pas sur ce spectre. L'intensité du signal correspondant à cette triade (2bb) est d'ailleurs très faible en RMN ^1H (Figure 18). Le signal à 177,2 ppm noté 6CcC est attribué au carbonyle ester des triades C-C-C et B-C-C. Les deux autres carbonyles ester résonnant à 176,9 ppm et 176,6 ppm sont attribués aux carbonyles des triades B-B-C et C-C-B, B-C-B, notés respectivement 3BbC, 6CcB et 6BcB. Dans la région 172-174 ppm résonnent deux carbonyles amide l'un à 172,8 ppm correspondant au carbonyle ester de la triade C-B-C noté 3CbC et l'autre attribué au carbonyle de la triade C-B-B résonnant à 173,6 ppm et noté 3CbB.

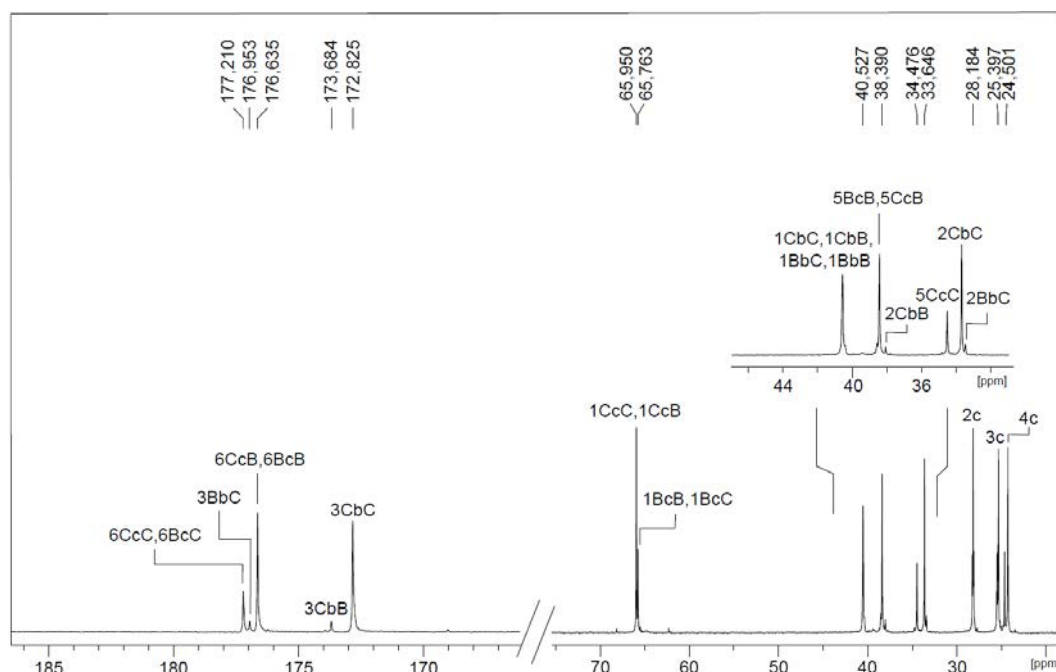


Figure 19 : Spectre RMN ^{13}C du PCBA-50/50 (500 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 vol/vol)

Tableau 3 : Structure des différentes triades observées sur le spectre RMN ^{13}C du PCBA-50/50

| Triades | Structures |
|---------|---|
| C-C-C | $\text{—O—(CH}_2\text{)}_5\text{—C(=O)—O—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—C(=O)—O—(CH}_2\text{)}_5\text{—C(=O)—}$ <p style="text-align: center;">1CcC 2c 3c 4c 5Cc 6CcC</p> |
| C-C-B | $\text{—O—(CH}_2\text{)}_5\text{—C(=O)—O—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—C(=O)—N—CH}_2\text{—CH}_2\text{—C(=O)—}$ <p style="text-align: center;">1CcC 2c 3c 4c 5CcG 6CcB $\text{F}_3\text{C—C(=O)—}$</p> |
| B-C-C | $\text{—N—CH}_2\text{—CH}_2\text{—C(=O)—O—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—C(=O)—O—(CH}_2\text{)}_5\text{—C(=O)—}$ <p style="text-align: center;">$\text{F}_3\text{C—C(=O)—}$ 1BcC 2c 3c 4c 5BcC 6BcC</p> |
| B-C-B | $\text{—N—CH}_2\text{—CH}_2\text{—C(=O)—O—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—C(=O)—N—CH}_2\text{—CH}_2\text{—C(=O)—}$ <p style="text-align: center;">$\text{F}_3\text{C—C(=O)—}$ 1BcB 2c 3c 4c 5BcB 6BcB $\text{F}_3\text{C—C(=O)—}$</p> |
| B-B-B | $\text{—N—CH}_2\text{—CH}_2\text{—C(=O)—N—CH}_2\text{—CH}_2\text{—C(=O)—N—CH}_2\text{—CH}_2\text{—C(=O)—}$ <p style="text-align: center;">$\text{F}_3\text{C—C(=O)—}$ $\text{F}_3\text{C—C(=O)—}$ 1BbB 2BbB 3BbB $\text{F}_3\text{C—C(=O)—}$</p> |
| C-B-B | $\text{—O—(CH}_2\text{)}_5\text{—C(=O)—N—CH}_2\text{—CH}_2\text{—C(=O)—N—CH}_2\text{—CH}_2\text{—C(=O)—}$ <p style="text-align: center;">$\text{F}_3\text{C—C(=O)—}$ 1CbB 2CbB 3CbB $\text{F}_3\text{C—C(=O)—}$</p> |
| B-B-C | $\text{—N—CH}_2\text{—CH}_2\text{—C(=O)—N—CH}_2\text{—CH}_2\text{—C(=O)—O—(CH}_2\text{)}_5\text{—C(=O)—}$ <p style="text-align: center;">$\text{F}_3\text{C—C(=O)—}$ $\text{F}_3\text{C—C(=O)—}$ 1BbC 2BbC 3BbC</p> |
| C-B-C | $\text{—O—(CH}_2\text{)}_5\text{—C(=O)—N—CH}_2\text{—CH}_2\text{—C(=O)—O—(CH}_2\text{)}_5\text{—C(=O)—}$ <p style="text-align: center;">$\text{F}_3\text{C—C(=O)—}$ 1CbC 2CbC 3CbC</p> |

Les spectres HSQC et HMBC du PCBA-50/50 ont permis de confirmer les attributions de signaux apparaissant sur le spectre RMN ^{13}C et sont en bon accord avec la structure des

enchaînements du PEA. Nous rapportons à titre d'exemple dans les Figures 20 et 21a-b respectivement les spectres HSQC (région 30-70 ppm) et HMBC (Régions 20-45 ppm et 170-180 ppm) du PCBA. La région 23-30 ppm du spectre HSQC et celle 62-70 ppm du spectre HMBC sont présentés dans l'annexe II. Figures 4-5.

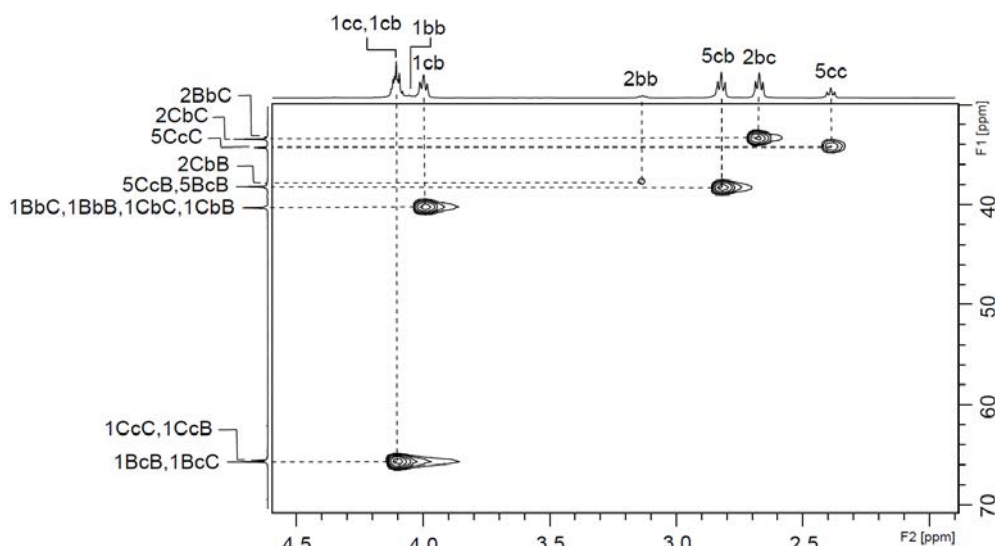


Figure 20 : Spectre RMN 2D HSQC du PCBA-50/50 (500 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 vol/vol) (Région : 30-70 ppm)

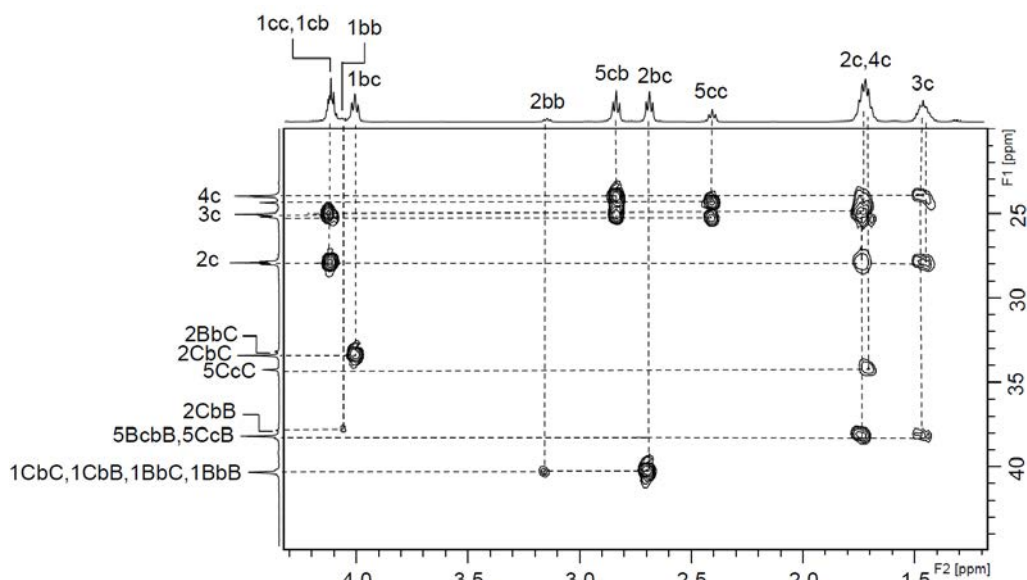


Figure 21a : Spectre RMN 2D HMBC du PCBA-50/50 (500 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 vol/vol) (Région : 20-45 ppm)

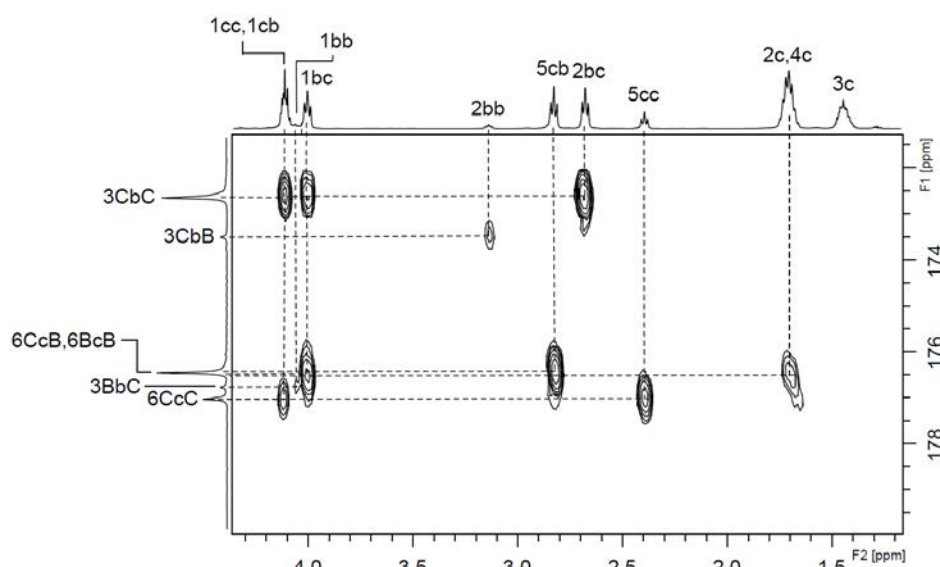


Figure 21b : Spectre RMN 2D HMBC du PCBA-50/50 (500 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 vol/vol) (Région : 170-180 ppm)

III.3. Composition et microstructure

III.3.1. Composition

La composition du PCBA-50/50 est déterminée par RMN ^1H à l'aide des intégrations des signaux 5cc, 5cb, 2bb et 2bc :

$$\text{CL/ } \beta\text{-Ala} = (\text{I}_{5\text{cc}} + \text{I}_{5\text{cb}})/(\text{I}_{2\text{bc}} + \text{I}_{2\text{bb}}) = 55/45$$

Ce résultat indique que la composition du PEA est légèrement différente de la composition initiale. Il se produit une perte de 10 % des unités β -Ala au cours de la réaction. Ceci est attribué à une élimination du chlorhydrate de l'ester de la β -alanine résiduel lors du lavage à l'eau en fin de première phase.

III.3.2. Microstructure

La comparaison des spectres RMN ^1H du PCBS-50/50 (statistique) et PCBA-50/50 (Figure 22) montre, dans ce dernier, une forte diminution des intensités des signaux correspondants aux enchaînements purement ester (5cc) et purement amide (2bb). Les enchaînements mixtes sont donc prédominants dans ce PEA.

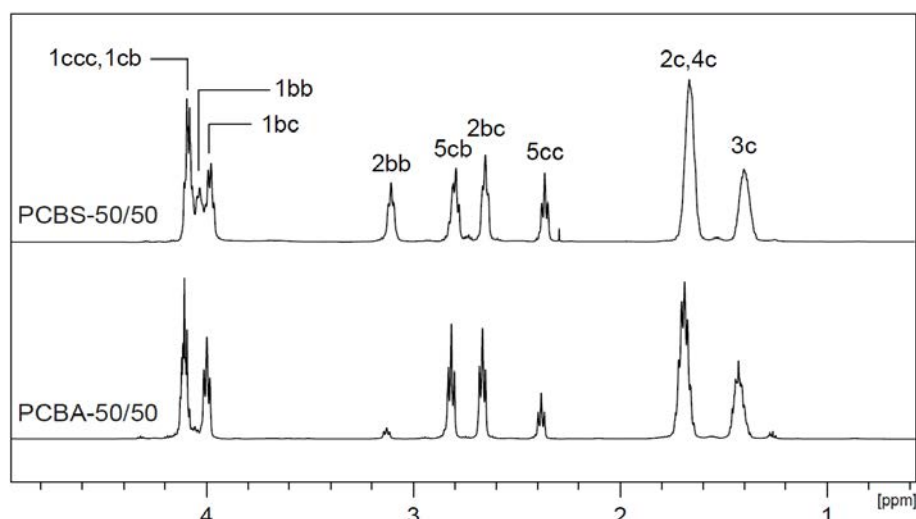


Figure 22 : Spectre RMN ^1H du PCBS-50/50 et du PCBA-50/50 (500 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 vol/vol)

Le degré de randomisation (R) et les longueurs moyennes en nombre des différentes séquences CL (L_c) et β -Ala (L_b) sont déterminés à partir des intensités des divers signaux du spectre RMN ^1H du PCBA-50/50, en appliquant les relations établies dans le deuxième chapitre (Paragraphe III.3).

Les valeurs de la composition CL/ β -Ala, du degré de randomisation et des longueurs moyennes en nombre des séquences sont consignées dans le Tableau 4. Il apparaît que le degré de randomisation du PCBA-50/50 est proche de 2 ($R = 1,63$) et met donc en évidence une forte tendance à l'alternance, contrairement au PCBS-50/50 ($R = 1,16$) qui présente une structure statistique.

Tableau 4 : Composition molaire CL/ β -Ala, degré de randomisation (R) et longueurs moyennes en nombre des séquences CL (L_c) et β -Ala (L_b) du PCBS-50/50 et du PCBA-50/50

| PEAs | CL/ β -Ala | R | L_c | L_b |
|------------|------------------|------|-------|-------|
| PCBA-50/50 | 55/44 | 1,63 | 1,36 | 1,11 |
| PCBS-50/50 | 51/49 | 1,16 | 1,64 | 1,80 |

III.4. Masses molaires

Les masses molaires du PCBA-50/50 ont été évaluées par chromatographie d'exclusion stérique (CES) réalisée dans le diméthylformamide (DMF) avec étalonnage PMMA. Le chromatogramme (Figure 23) montre une courbe monomodale présentant une

allure gaussienne. La masse molaire moyenne en nombre est voisine de 9300 g/mol, avec une dispersité en masses molaires de 2,29.

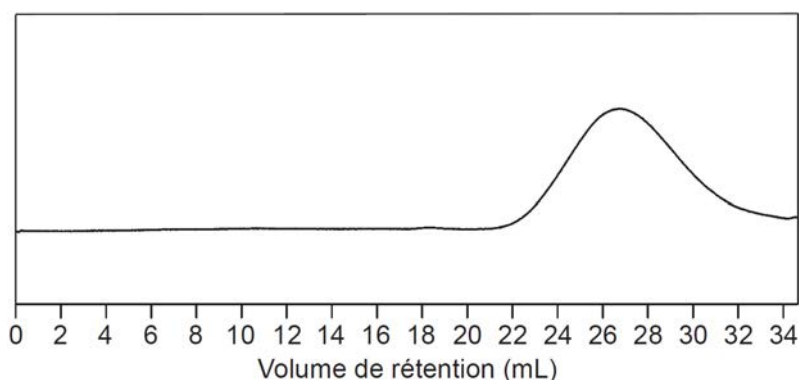
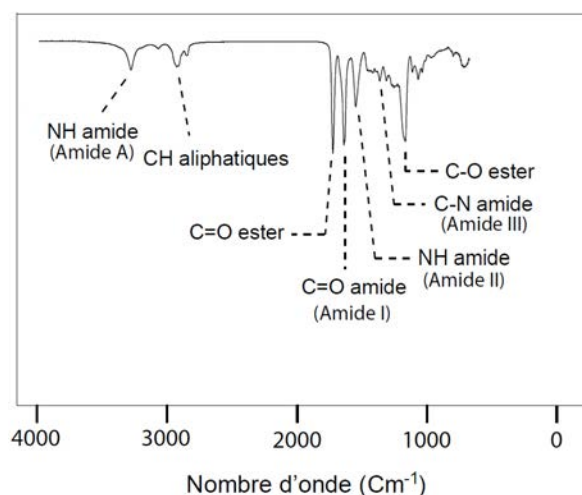


Figure 23 : Chromatogramme CES du PCBA-50/50 (Solvant : DMF, étalonnage : PMMA)

III.5. Analyse par IRTF

Le polyesteramide quasi-alterné PCBA-50/50 synthétisé, a été également caractérisé par infrarouge à transformée de Fourier (IRTf). Son spectre (Figure 24) présente les différentes bandes d'absorptions caractéristiques des fonctions ester, amide et segments aliphatiques. Les bandes d'absorptions du C=O ester à 1729 cm^{-1} et du C=O amide à 1645 cm^{-1} ont la même intensité, ce qui est normal pour un polymère renfermant à peu près la même concentration en groupes ester et amide. Les fréquences de vibrations de différents groupes sont regroupées dans le Tableau 5.



Amide A : Vibration d'élongation Amide II : Vibration de déformation

Amide I : Vibration d'élongation Amide III : Vibration d'élongation

Figure 24 : Spectre IRTF du PCBA-50/50

Tableau 5 : Attribution de différentes vibrations relevées sur le spectre IRTF du PCBA-50/50

| Nombres d'onde (cm ⁻¹) | | | | | | |
|------------------------------------|------------------|--------------|--------------|--------------------|------------------|--------------------|
| NH (Amide A) | NH (Amide II) | C-O ester | C=O ester | C-N (Amide III) | C=O (Amide I) | CH aliphatiques |
| 3290,29 | 1552,05 | 1168,07 | 1729,68 | 1368,33 | 1645,39 | 2936,95 |

III.6. Propriétés thermiques et mécaniques du PCBA-50/50

Le comportement thermique du PCBA-50/50 a été étudié par analyse calorimétrique (DSC) et par analyse thermogravimétrique (ATG). Son comportement mécanique a été examiné par essais de traction.

III.6.1. Analyse thermique

Le tableau 6 regroupe les résultats des analyses thermiques par DSC et ATG du PCBA-50/50 et du PCBS-50/50.

- Analyse Calorimétrique Différentielle

Le thermogramme DSC du PCBA-50/50 (Figure 25) montre la présence d'une transition vitreuse ($T_g = -16\text{ °C}$) comparable à celle du PCBS-50/50, polymère statistique de même composition ($T_g = -17\text{ °C}$), ce qui est logique car les phases amorphes des deux copolymères ont même composition. Cependant, contrairement au thermogramme de PCBS-50/50, celui de PCBA-50/50 présente un pic de cristallisation vers 38 °C et un pic de fusion très net à 92 °C . Ceci témoigne de la structure beaucoup plus ordonnée du PCBA-50/50.

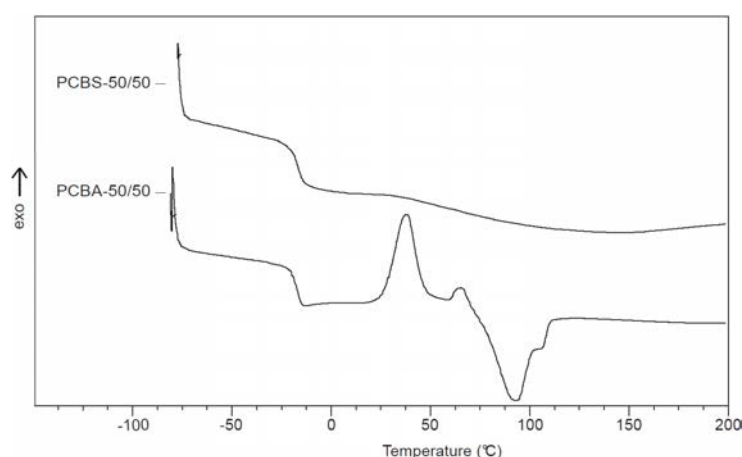


Figure 25 : Thermogrammes DSC du PCBS-50/50 et du PCBA-50/50

- Analyse thermogravimétrique

L'étude de la dégradation thermique révèle une stabilité du PCBA-50/50 légèrement supérieure à celle du PCBS-50/50. Les températures de dégradation sont toutes les deux plus élevées que celle de la PCL ($T_{d,5\%} = 293\text{ °C}$).

Tableau 6 : Comparaison des propriétés thermiques (DSC et ATG) du PCBA-50/50 et du PCBS-50/50 (Chapitre II)

| PEAs | T_g (°C) | T_m (°C) | T_c (°C) | ΔH_m (J/g) | $T_{d,5\%}$ (°C) |
|---------------------------|------------|------------|------------|--------------------|------------------|
| PCBA-50/50 | -16 | 92 | 38 | 23,0 | 324 |
| PCBS-50/50 ^(a) | -17 | 133 | - | - | 319 |

(a) : Endotherme large et plat, l'enthalpie de fusion ne peut pas être déterminée.

III.6.2. Comportement mécanique en traction du PCBA-50/50

La comparaison des résultats des analyses mécaniques du PCBA-50/50, de polyesteramides alternés dérivant de l' ϵ -caprolactone et d'acides α -aminés et de PEAs statistiques est discutée dans le chapitre V.

Conclusion

Un PEA de structure "quasi-alternée" PCBA-50/50 (degré de randomisation = 1,63) a été synthétisé par polycondensation en masse d'un intermédiaire amide α -hydroxy, ω -ethylester. Cet intermédiaire a été préparé par réaction d'un mélange équimolaire de CL et de chlorhydrate de l'ester de β -alanine, en présence de TBD et de bicarbonate de sodium. Les analyses RMN montrent que sa structure est constituée d'une grande majorité d'enchaînements alternés CL- β -Ala et d'une quantité beaucoup plus faible d'enchaînements CL-CL ou β -Ala- β -Ala. La polycondensation en masse de cet intermédiaire conserve la structure alternée et permet d'obtenir le polyesteramide recherché.

L'analyse thermique par DSC a montré que ce PEA quasi-alterné présente un endotherme de fusion bien défini à 92 °C et un exotherme de cristallisation à 38 °C, c'est à dire un comportement nettement différent du PEA de structure statistique de même composition, pour lequel le pic de fusion est large et très plat.

Références bibliographiques

- [1] K. Ananda, V. v. Suresh Babu, *J. Pept. Res.* **2001**, 57, 223.
- [2] R.C. Pratt, B.G.G. Lohmeijer, D.A. Long, R.M. Waymouth, J.L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4556.
- [3] R.C. Pratt, B.G.G. Lohmeijer, D.A. Long, R.M. Waymouth, J.L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4556.
- [4] A. Chuma, H.W. Horn, W.C. Swope, R.C. Pratt, L. Zhang, B.G.G. Lohmeijer, C.G. Wade, R.M. Waymouth, J.L. Hedrick, J.E. Rice, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6749.

CHAPITRE V

Polyesteramides alternés poly(ϵ -caprolactone-acides α -aminés naturels)

La méthode que nous avons décrite dans le Chapitre IV concerne la transformation du système CL/ β -Ala en un PEA de structure quasi-alternée. Nous nous proposons dans ce dernier chapitre d'étudier les possibilités d'applications de cette méthode de synthèse aux acides α -aminés (glycine et α -alanine). Ceci nous permettra d'envisager une extension à différents types d'acides aminés et d'examiner les modifications que pourraient amener la substitution d'un acide β -aminé par un acide α -aminé sur les propriétés thermiques et mécaniques des polyesteramides obtenus.

I. Synthèse et caractérisation de polyesteramides alternés dérivés de la glycine et de l' α -alanine

I.1. Conditions de synthèse

La synthèse de PEAs pouvant présenter une structure quasi-alternée et dérivés à partir de l' ϵ -caprolactone et d'un acide α -aminé (glycine ou α -alanine) a été effectuée dans les conditions optimisées décrite dans le Chapitre IV pour le système CL/ β -Ala-Et conduisant au PCBA-50/50.

Dans une première phase, un mélange équimolaire de CL et du chlorhydrate de l'ester éthylique de la glycine (Gly-Et) ou de l' α -L-alanine (α -Ala-Et) est mis en réaction à 120 °C en présence de bicarbonate de sodium (NaHCO_3) pour déprotoner l'amine, et de 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène (TBD) pour catalyser l'ouverture de cycle de la CL (Figure 1).

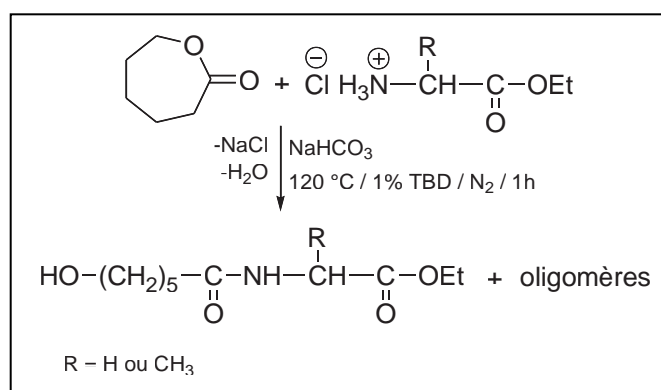


Figure 1 : Synthèse des oligomères CL/Gly-Et (ou α -Ala-Et)

L'analyse par RMN ^1H des produits obtenus à la fin de cette étape montre, après élimination du bicarbonate de sodium et de TBD, que les intensités des pics relatifs aux enchaînements mixtes 5cg (Figure 2) et 5ca (Figure 3), sont plus importantes que celles du signal 5cc relatif à l'homopolymère de la PCL. Cependant il reste beaucoup de CL libre, comme le montre la présence du signal 5c. Tous les essais réalisés pour éliminer cette fraction de CL non transformée ont été négatifs car nous n'avons pas pu trouver de solvant adéquat pour effectuer cette opération.

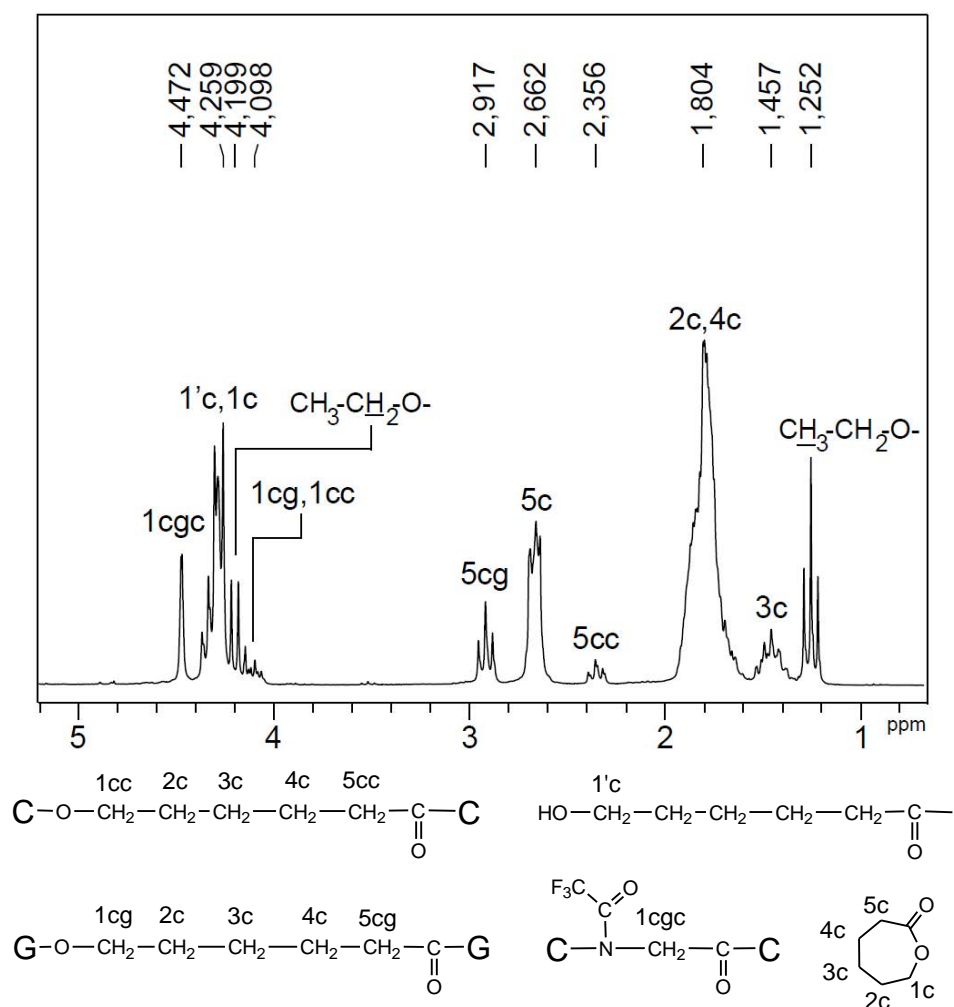


Figure 2 : Spectre RMN ^1H du produit de la 1^{ère} phase de la réaction CL/ Gly-Et/ NaHCO_3 en présence de 1 % en masse de TBD à 120 °C pendant 1 h (200 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 vol/vol)

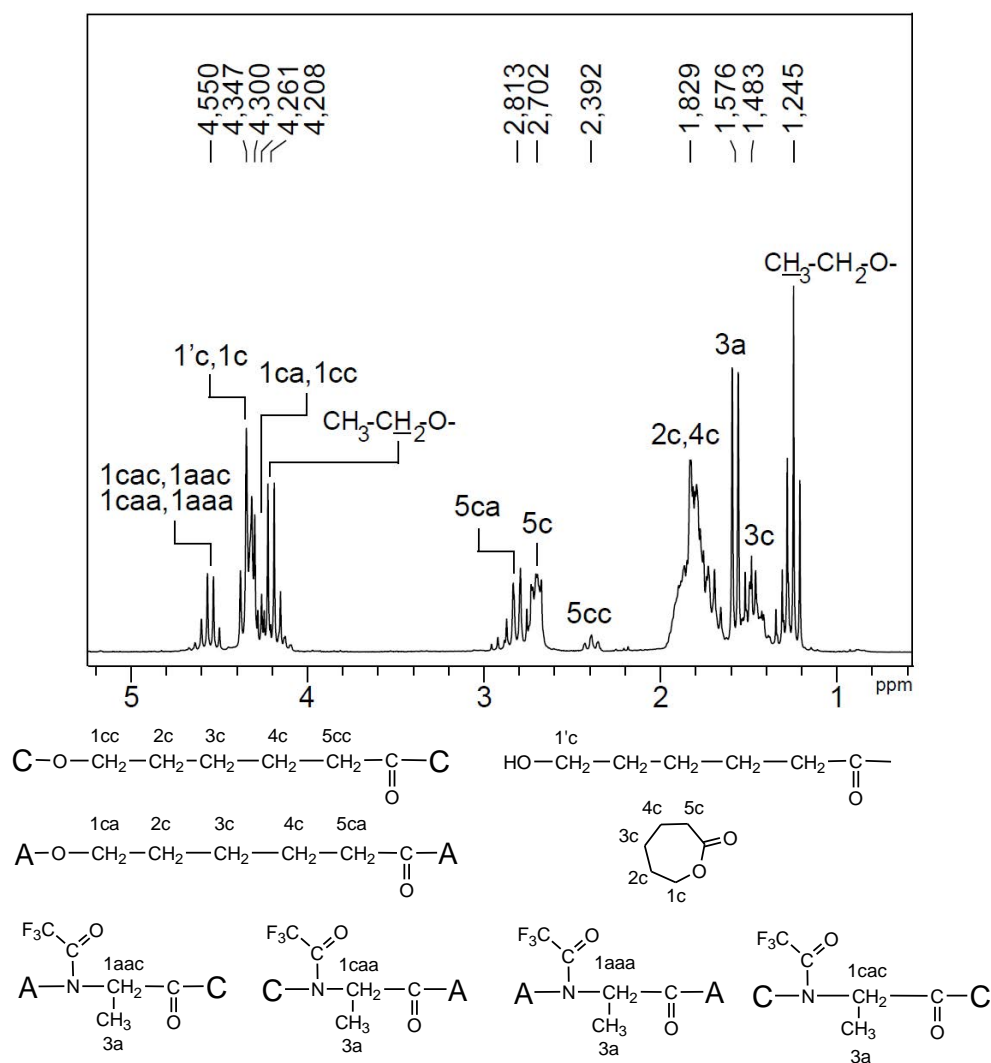


Figure 3 : Spectre RMN ^1H du produit de la 1^{ère} phase de la réaction CL/ α -Ala-Et / NaHCO_3 en présence de 1 % en masse de TBD à 120 °C pendant 1 h (200 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 vol/vol)

Les produits obtenus pour les deux systèmes CL/Gly-Et et CL/ α -Ala-Et ont été ensuite polycondensés :

Une première phase, réalisée sous courant d'azote à une température de 200 °C en présence de 0,2 %-masse de tétra-n-butoxy titane ($\text{Ti}(\text{O}i\text{Bu})_4$), conduit à des oligomères (1 h). La réaction est ensuite poursuivie à 200 °C sous pression réduite (0,1 mbar) pendant 4 h pour la réaction avec l' α -Ala-Et, mais seulement 2 h pour la réaction avec la Gly-Et à cause de réactions de dégradation se produisant ensuite. Dans le cas de l'utilisation de l' α -Ala-Et, des essais préliminaires réalisés sur la prolongation de la durée de cette phase ont montré qu'après 4 h de réaction, le produit obtenu n'était pas dégradé et restait soluble dans les solvants d'analyse.

La Figure 4 illustre le schéma réactionnel ainsi que les conditions générales utilisées lors de la polycondensation.

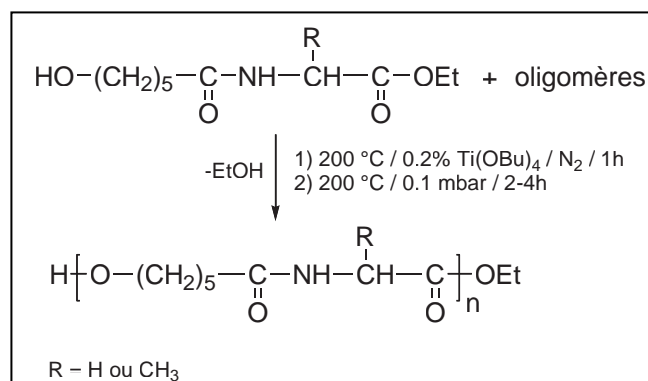


Figure 4 : Polycondensation des oligomères CL/ Gly-Et (ou α -Ala-Et)

Les analyses sur ces deux produits, notés respectivement PCGA-50/50 et PCAA-50/50 pour les systèmes CL/ Gly-Et et CL/ α -Ala-Et, ont été réalisées à l'issue de cette deuxième étape sans opération de purification ultérieure.

1.2. Masses molaires des polyesteramides

Les masses molaires des PEAs exprimées en équivalents PMMA ont été évaluées par CES à 60 °C en utilisant le DMF comme éluant. Les chromatogrammes (Figure 5) montrent des courbes monomodales présentant une allure gaussienne. Le PCAA-50/50 donne une courbe déplacée vers les faibles volumes d'élution par rapport au PCGA-50/50, traduisant une plus forte masse molaire (Tableau 1).

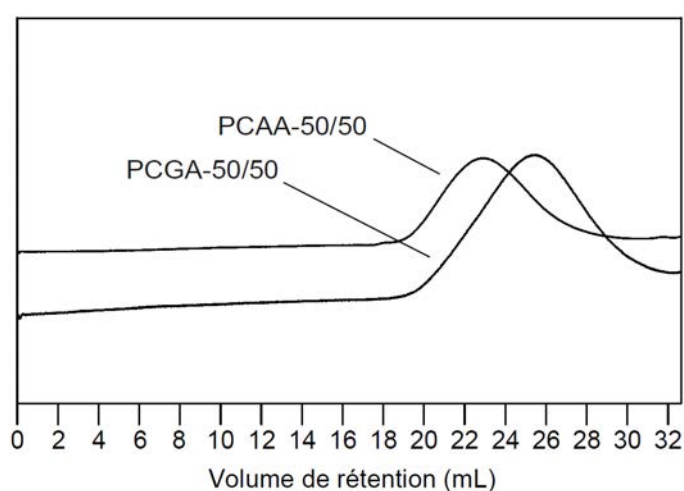


Figure 5 : Chromatogrammes CES de PCGA-50/50 et PCAA-50/50 (DMF, 60 °C, étalonnage PMMA)

Tableau 1 : Masse molaire moyenne en nombre (\overline{M}_n), masse molaire moyenne en masse (\overline{M}_w) et dispersité en masses molaires (\overline{D}_M) des polyesteramides PCGA-50/50 et PCAA-50/50 (C.E.S., DMF, 60 °C, étalonnage PMMA)

| PEAs | \overline{M}_n | \overline{M}_w | \overline{D}_M |
|------------|------------------|------------------|------------------|
| PCGA-50/50 | 19700 | 48800 | 2,48 |
| PCAA-50/50 | 35500 | 78400 | 2,21 |

I.3. Analyse par RMN

La structure et la composition des produits obtenus en fin de polycondensation (PCGA-50/50 et PCAA-50/50) ont été déterminées par RMN (^1H et ^{13}C) et par RMN 2D (HSQC et HMBC).

I.3.1. Caractérisation du PCGA-50/50 par RMN

I.3.1.1. Analyse par RMN ^1H

Le spectre RMN ^1H du PCGA-50/50 enregistré à 500 MHz (Figure 6) est analogue aux spectres des PCGS de structure statistique synthétisés dans le troisième chapitre par réaction directe entre l' ϵ -caprolactone et la glycine. La principale modification relevée dans le cas de ce système concerne une augmentation des intensités des signaux 1cg, 5cg et 1cgc relatifs aux enchaînements mixtes. Il apparaît également sur ce spectre le méthyle de l'unité terminale Gly-Et à 1,23 ppm. Un autre signal résonnant à 3,49 ppm et noté 1c* est attribué à un méthylène de l'unité CL en α d'un NH amine secondaire. Ce dernier apparaît dans le milieu suite à une réaction secondaire faisant intervenir l'attaque de la fonction amine de la Gly-Et avec le méthylène en α de l'oxygène du cycle CL selon le schéma réactionnel représenté Figure 7 ^[1].

Le Tableau 2 regroupe les déplacements chimiques des différents protons apparaissant sur ce spectre.

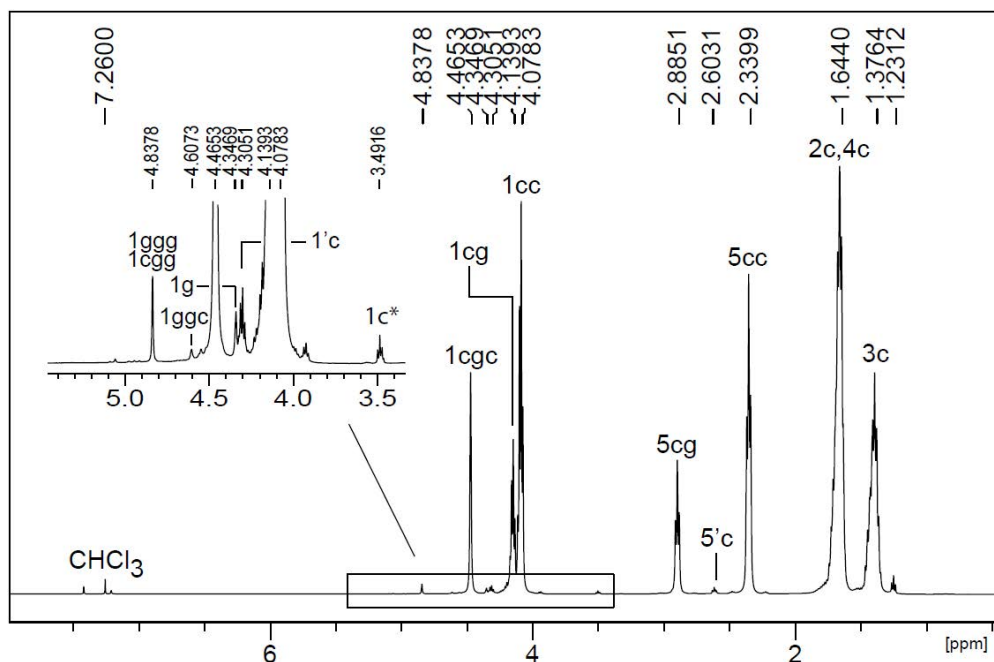


Figure 6 : Spectre RMN ^1H du PCGA-50/50 (500 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 vol/vol). Voir les attributions dans le Tableau 2

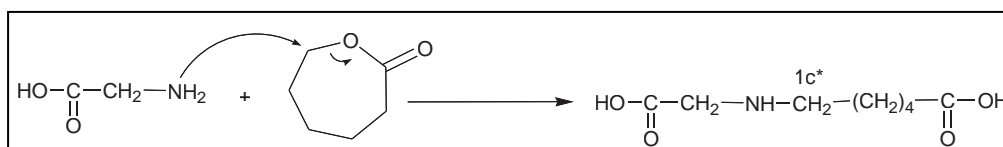
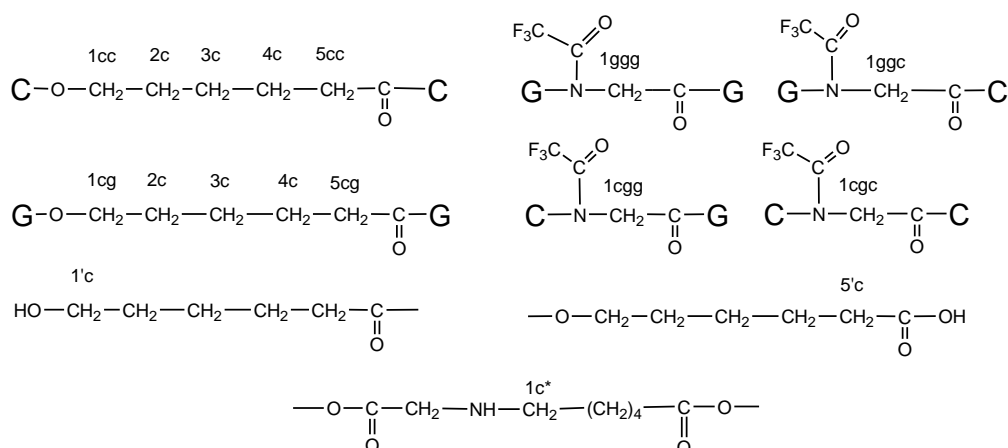


Figure 7 : Processus de formation d'une amine secondaire par réaction de la glycine sur le CL

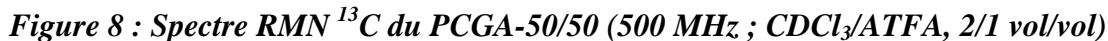
Tableau 2 : Attribution des signaux du spectre RMN ^1H du PCGA-50/50 (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{ATFA}$ 2/1 vol/vol)



| Protons | Déplacements chimiques (ppm) |
|-----------|------------------------------|
| 3c | 1,37 |
| 2c,4c | 1,64 |
| 5cc | 2,34 |
| 5cg | 2,88 |
| 5'c | 2,60 |
| 1cc | 4,08 |
| 1cg | 4,14 |
| 1cgc | 4,46 |
| 1ggc,1cgg | 4,84 |
| 1'c | 4,30 |
| 1c* | 3,49 |

I.3.1.2. Analyse par RMN ^{13}C

Le spectre RMN ^{13}C du PCGA-50/50, enregistré à 500 MHz (Figure 8), est similaire au spectre du PCGS-70/30 de structure statistique discuté Chapitre III. L'attribution des différents signaux relatifs aux divers enchaînements a été de ce fait réalisée en se référant à ce spectre (Tableau 3).



Chemical structures of the three fluorinated poly(ether amide)s (1a, 1b, and 1c) are shown. The structures are based on the poly(ether amide) backbone, with the fluorinated side chain (F₃C-C(=O)-) attached to the amide nitrogen. The structures are labeled 1a, 1b, and 1c, corresponding to the three different fluorinated poly(ether amide)s.

Structure 1a (left):

$$\text{F}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{G})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{G}$$

Structure 1b (middle):

$$\text{F}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CgG})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{G}$$

Structure 1c (right):

$$\text{F}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{G})-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{C}$$
133

L'attribution des signaux relatifs à ce spectre a été confirmée par RMN 2D HSQC (Figure 9) et HMBC (Figures 10a-b). Dans la région de résonance des carbonyles, un signal a priori invisible sur le spectre RMN ^{13}C a été identifié grâce au spectre HMBC (Figure 10b). Ce signal apparaissant vers 165 ppm a été attribué aux carbonyles amide 2GgG et 2CcG qui donnent une corrélation avec le signal des protons 1ggg et 1cgg.

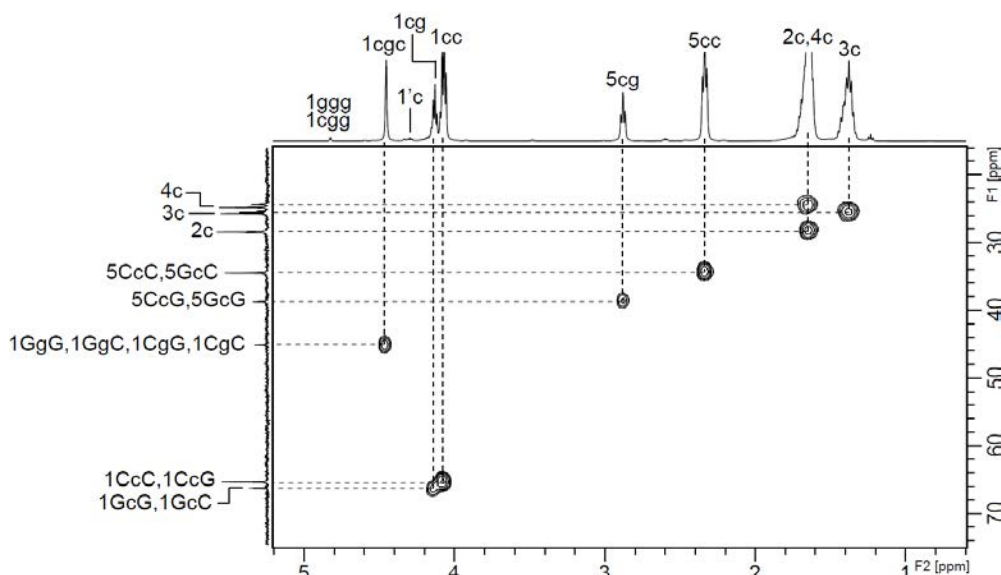


Figure 9 : Spectre RMN 2D HSQC du PCGA-50/50 (500 MHz ; CDCl_3 /ATFA, 2/1 vol/vol)

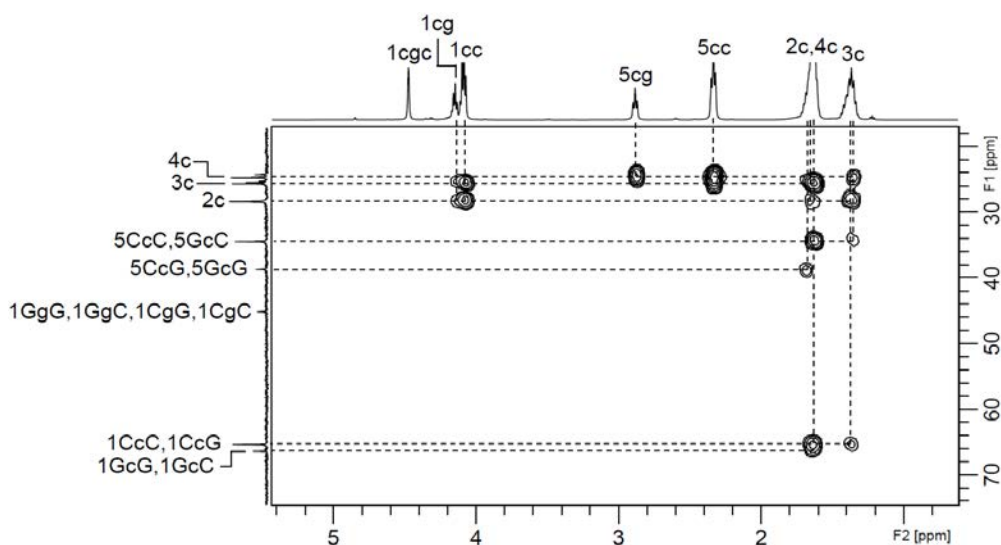


Figure 10a : Spectre RMN 2D HMBC du PCGA-50/50 (500 MHz ; CDCl_3 /ATFA, 2/1 vol/vol) (Région : 20-70 ppm)

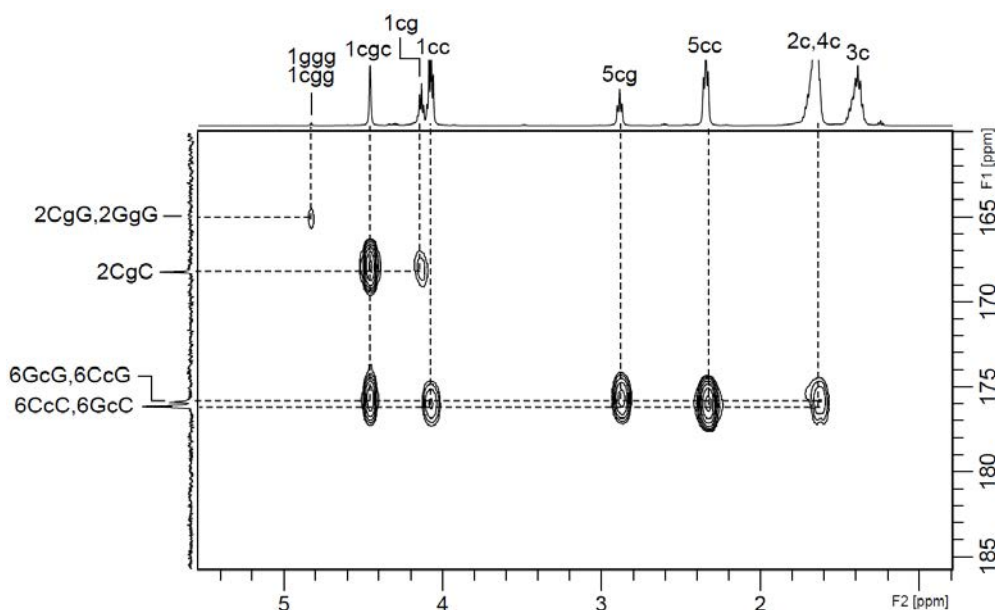


Figure 10b : Spectre RMN 2D HMBC du PCGA-50/50 (500 MHz ; CDCl_3 /ATFA, 2/1 vol/vol) (Région : 160-185 ppm)

I.3.1.3. Composition et microstructure

• Composition

Le calcul du rapport du nombre d'unités CL sur le nombre unités Gly donne, pour le PCGA-50/50 :

$$\text{CL/Gly} = (I_{5cc} + I_{5cb}) / (I_{1ggc} + I_{1cgc} + I_{1ggg, 1cgg}) = 77/23$$

Ce résultat a priori surprenant montre que la composition du PCGA-50/50 est assez différente de celle du mélange initial (50/50). Ce PEA contient seulement la moitié environ de la glycine introduite en début de la réaction. Nous attribuons ce résultat au fait que la température de fusion de la Gly-Et ($T_m = 145^\circ\text{C}$) soit supérieure à la température du milieu réactionnel lors de la première étape (120°C). Il est probable qu'une partie de la Gly-Et soit restée à l'état brut sous forme de chlorhydrate et qu'elle ait été éliminée lors de l'opération de lavage à l'eau. Cette hypothèse est d'autant plus plausible que lorsque la première étape est réalisée à 150°C , un PEA de composition 56/44 est obtenu. Cependant le spectre RMN ^1H de ce PEA (Figure 11) fait apparaître la formation de quantités importantes d'amine secondaire (signal du méthylène 1c*) et d'éther (signal du méthylène 1c**), ce qui entraîne une diminution considérable de la masse molaire et un élargissement de la distribution ($\overline{M}_n = 2100 \text{ g/mol}$; $\text{Đ}_M = 5,1$). Les fonctions éther apparaissent dans le milieu réactionnel par étherification des extrémités hydroxy (Figure 12).

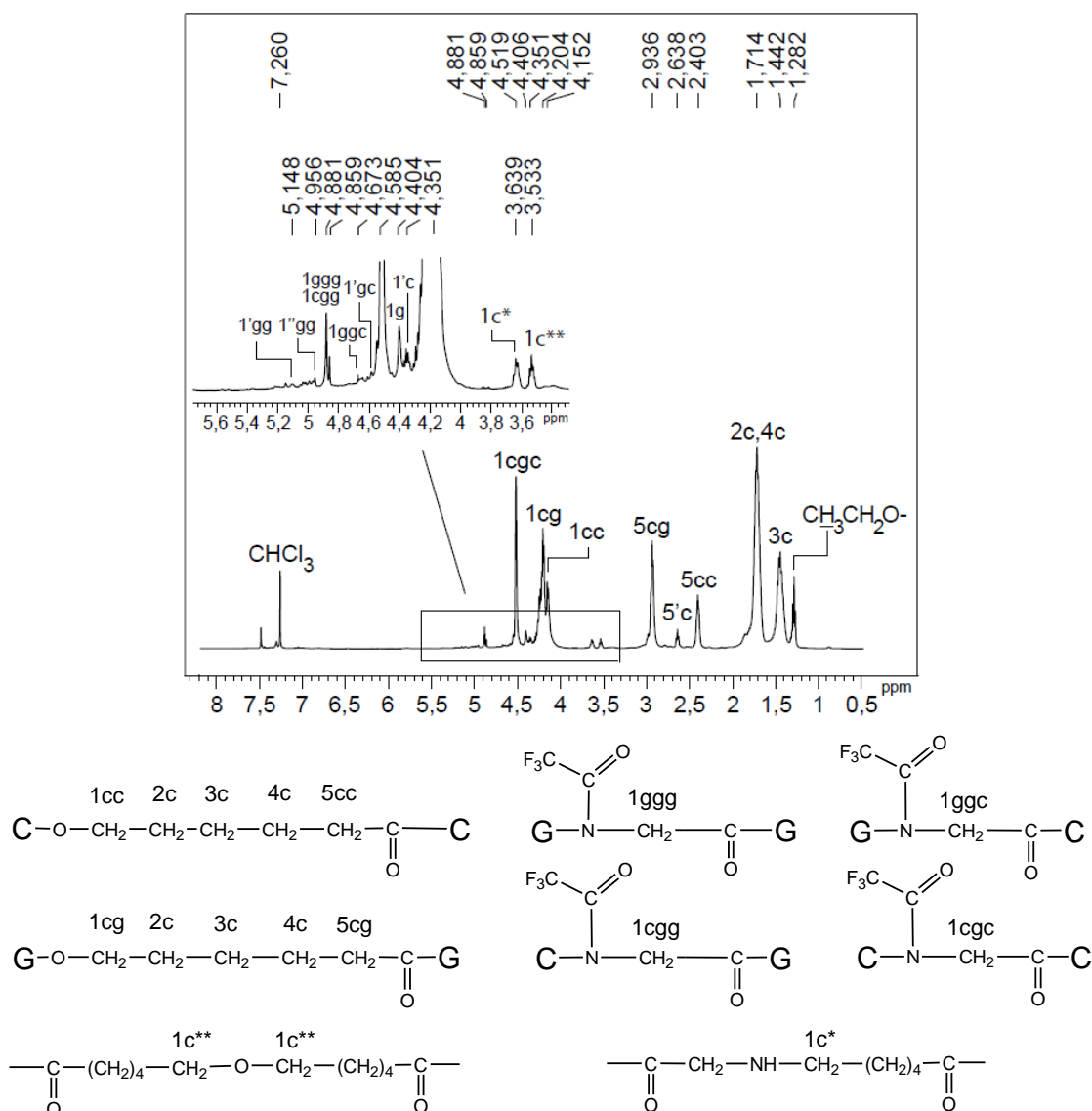


Figure 11 : Spectre RMN ^1H du PCGA-50/50 obtenu pour la 1^{ère} phase réalisée à 150 °C (500 MHz ; CDCl_3 /ATFA, 2/1 vol/vol)

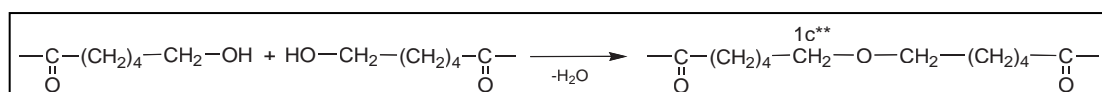


Figure 12 : Processus de formation d'un groupe éther par éthérification d'extrémités hydroxy

• Microstructure

Le degré de randomisation (R) et les longueurs moyennes en nombre des différentes séquences ont été déterminés par RMN en utilisant les relations déjà établies lors de l'étude de la synthèse des PCGS (Chapitre III, paragraphe IV.3) :

$$R = \frac{P_{cg}}{P_c \times P_g}$$

Avec P_c et P_g : probabilités de trouver des unités CL et Gly dans le PEA :

$$P_c = \frac{I_{5cc} + I_{5cg}}{I_{5cc} + I_{5cg} + I_{1cgc} + I_{1ggc} + I_{1ggg,1cgg}} \quad P_g = \frac{I_{1cgc} + I_{1ggc} + I_{1ggg,1cgg}}{I_{5cc} + I_{5cg} + I_{1cgc} + I_{1ggc} + I_{1ggg,1cgg}}$$

P_{cg} : probabilité de trouver une unité CL engagée dans un enchaînement mixte.

$$P_{cg} = \frac{I_{5cg}}{I_{5cc} + I_{5cg} + I_{1cgc} + I_{1ggc} + I_{1ggg,1cgg}}$$

$$L_c = \frac{I_{5cc} + I_{5cg}}{I_{5cg}} \quad L_g = \frac{I_{1cgc} + I_{1ggc} + I_{1ggg,1cgg}}{I_{5cg}}$$

L_c et L_g : longueurs moyennes en nombre des séquences CL et Gly dans les chaînes du PEA.

Les valeurs de la composition, du degré de randomisation et des longueurs moyennes en nombre des différentes séquences des PCGA-50/50 obtenus en réalisant la première étape à 120 °C (PCGA-50/50 (120 °C)) et 150 °C (PCGA-50/50 (150 °C)) sont regroupées dans le Tableau 4. Le degré de randomisation du PCGA-50/50 (150 °C) présente une plus forte tendance à l'alternance ($R = 1,59$) que le PCGA-50/50 (120 °C) ($R = 1,31$). Etant donné les compositions molaires CL/Gly de ces PCGA-50/50 il est tout à fait normal que les longueurs moyennes en nombre des séquences CL soient plus importantes dans le PCGA-50/50 (120 °C). Même si la tendance à l'alternance est plus élevée pour le PCGA-50/50 (150 °C), sa trop faible masse molaire impose de travailler à 120 °C dans la première étape.

Tableau 4 : Masse molaire moyenne en nombre (\overline{M}_n), composition molaire expérimentale (CL/Gly, mol/mol), degré de randomisation (R) et longueurs moyennes en nombre des séquences CL (L_c) et Gly (L_g) des PCGA-50/50 obtenus en réalisant la première étape à 120 °C ou 150 °C

| PEAs | \overline{M}_n | CL/Gly | R | L_c | L_g |
|---------------------|------------------|--------|------|-------|-------|
| PCGA-50/50 (120 °C) | 19700 | 77/23 | 1,31 | 3,12 | 1,01 |
| PCGA-50/50 (150 °C) | 2100 | 56/44 | 1,59 | 1,42 | 1,13 |

I.3.2. Caractérisation du PCAA-50/50 par RMN

I.3.2.1. Analyse par RMN 1H

L'examen du spectre RMN 1H du PCAA-50/50 (Figure 13) révèle principalement la présence d'enchaînements ester (C-C-C) et d'enchaînements mixtes esteramide (C-A-C).

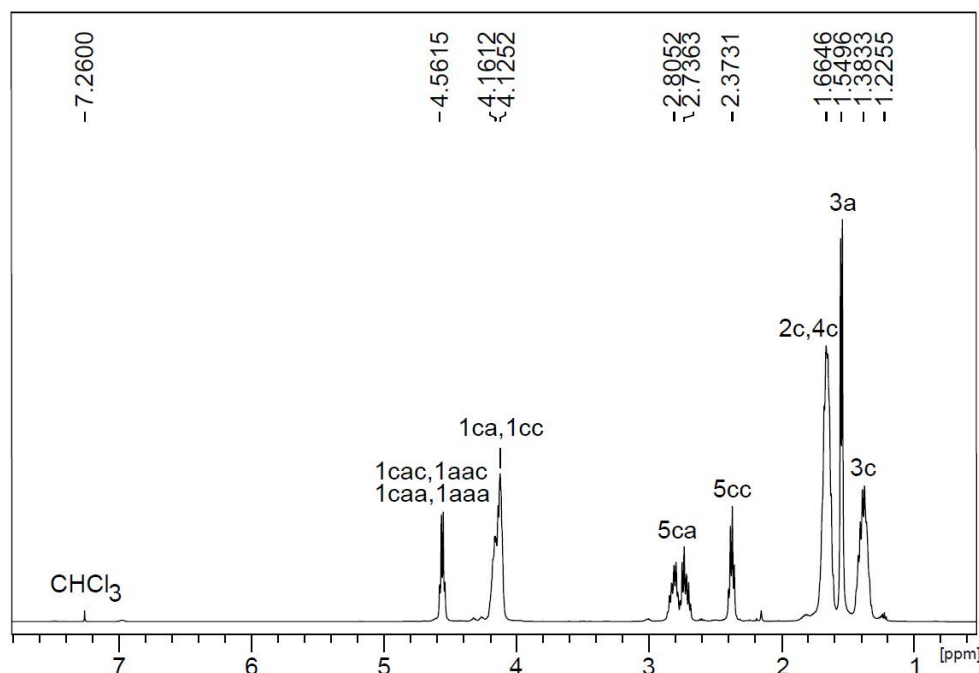


Figure 13 : Spectre RMN ^1H du PCAA-50/50 (500 MHz ; CDCl_3 /ATFA, 2/1 vol/vol)

• *Unité centrale CL*

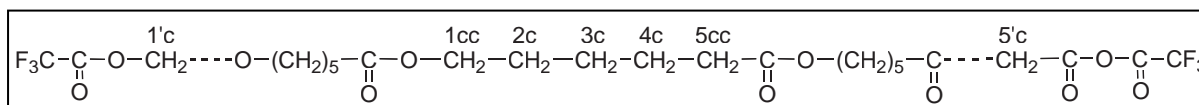


Figure 14 : Enchaînement C-C-C

Les enchaînements C-C-C donnent des signaux facilement identifiables en se référant au spectre de la PCL (Annexe I.2.1). Les protons du méthylène en α du carbonyle ester (5cc) donnent un triplet à 2,37 ppm alors que ceux du méthylène en α de l'oxygène (1cc) résonnent à 4,12 ppm. Les protons 2c et 4c apparaissent ensemble à 1,66 ppm tandis que les protons 3c résonnent à 1,38 ppm.

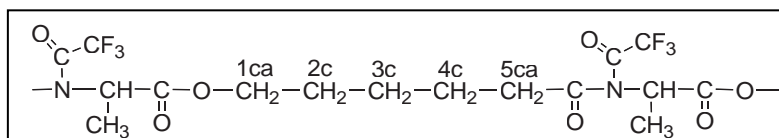


Figure 15 : Enchaînement mixte A-C-A

Lorsqu'une unité CL est insérée entre deux unités α -Ala, il apparaît sur le spectre deux signaux correspondant aux protons méthylène en α du carbonyle de l'unité CL (5ca : 2,73 ; 2,80 ppm) et déblindés par rapport à 5cc (2,37 ppm). La présence de deux signaux pour les protons 5ca est due à la racémisation des unités α -Ala au cours de la polycondensation. Quant aux protons des méthylènes en α de l'oxygène (1ca), ils ne sont que très peu déblindés par

rapport à 1cc (1ca : 4,16 ; 1cc : 4,12 ppm). Les résonances des 2c, 3c et 4c sont totalement confondues avec celles de leurs homologues dans l'enchaînement C-C-C.

- **Unité centrale α -Ala**

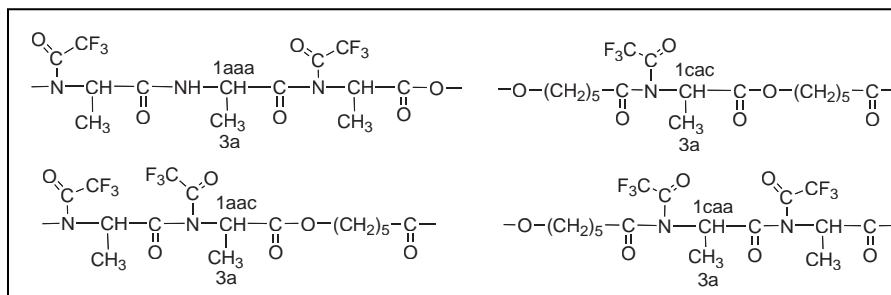


Figure 16 : Enchaînements mixtes CL- α -Ala

L'insertion d'une unité α -Ala entre deux autres unités conduit à quatre triades différentes. Cependant, aucune influence de la présence des différentes unités adjacentes sur les résonances de l'unité α -Ala centrale ne peut être observée sur le spectre. Le spectre RMN ^1H ne fait en effet apparaître pour l'unité α -Ala qu'une seule résonance pour le proton méthine en α du carbonyle ester, pour le NH amide à 4,56 ppm et pour le méthyl latéral à 1,55 ppm.

Le Tableau 5 regroupe les déplacements chimiques des différents protons apparaissant sur ce spectre.

Tableau 5 : Attribution des signaux du spectre RMN ^1H du PCGA-50/50 (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{ATFA}$ 2/1 vol/vol)

| Protons | Déplacements chimiques (ppm) |
|------------------------|------------------------------|
| 3c | 1,22 |
| 2c,4c | 1,66 |
| 5cc | 2,37 |
| 5ca | 2,73 2,80 |
| 1cc | 4,12 |
| 1ca | 4,16 |
| 1cac, 1aac, 1caa, 1aaa | 4,56 |
| 3a | 1,55 |

I.3.2.2. Analyse par RMN ^{13}C

L'attribution des signaux apparaissant sur le spectre RMN ^{13}C du PCAA-50/50 (Figure 17) a été effectuée à l'aide de spectres RMN 2D HMBC et HSQC et par comparaison

avec le spectre RMN ^{13}C de la PCL (Annexe I.2.2). Le tableau 6 regroupe les différents enchaînements et les numéros de différents carbones visibles sur le spectre RMN ^{13}C .

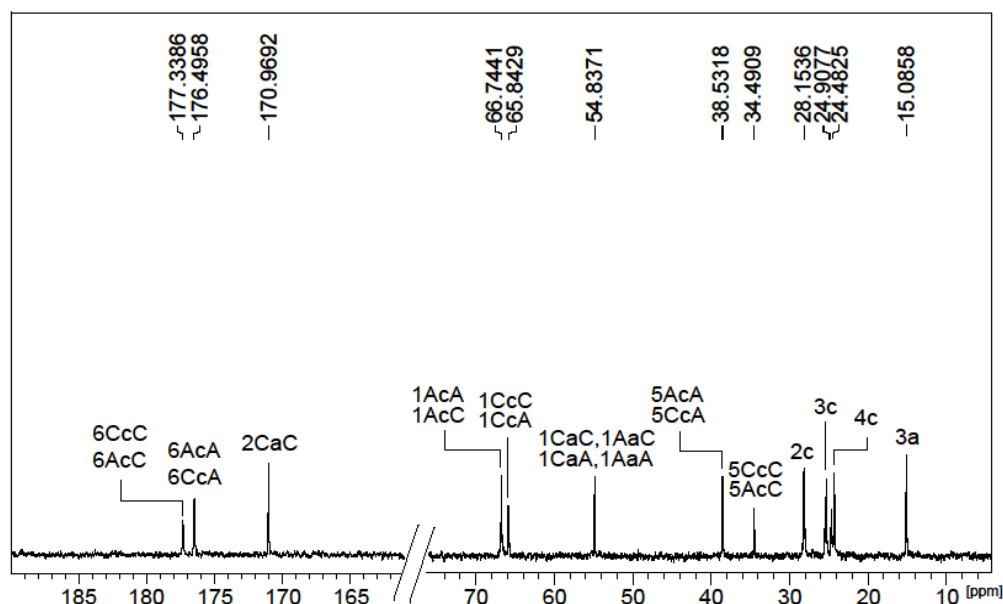


Figure 17 : Spectre RMN ^{13}C du PCAA-50/50 (500 MHz ; $\text{CDCl}_3/\text{ATFA}$, 2/ 1 vol/vol)

Tableau 6 : Enchaînements présents dans le PCAA-50/50

| Triades | Enchaînements | Structures |
|----------------|---------------|--|
| T ₁ | C-C-C | $\text{---O---(CH}_2\text{)}_5\text{---C(=O)---O---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---C(=O)---O---(CH}_2\text{)}_5\text{---C(=O)---}$ <p style="text-align: center;">1CcC 2c 3c 4c 5CcC</p> |
| T ₂ | C-C-A | $\text{---O---(CH}_2\text{)}_5\text{---C(=O)---O---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---C(=O)---N(CH}_3\text{)---CH---C(=O)---}$ <p style="text-align: center;">1CcC 2c 3c 4c 5CcA</p> |
| T ₃ | A-C-C | $\text{---N(CH}_3\text{)---CH---C(=O)---O---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---C(=O)---O---(CH}_2\text{)}_5\text{---C(=O)---}$ <p style="text-align: center;">1AcC 2c 3c 4c 5AcC</p> |
| T ₄ | A-C-A | $\text{---N(CH}_3\text{)---CH---C(=O)---O---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---C(=O)---N(CH}_3\text{)---CH---C(=O)---}$ <p style="text-align: center;">1AcA 2c 3c 4c 5AcA</p> |
| T ₅ | A-A-A | $\text{---N(CH}_3\text{)---CH---C(=O)---N(CH}_3\text{)---CH---C(=O)---N(CH}_3\text{)---CH---C(=O)---}$ <p style="text-align: center;">1AaA 2AaA</p> |
| T ₆ | C-A-A | $\text{---O---(CH}_2\text{)}_5\text{---C(=O)---N(CH}_3\text{)---CH---C(=O)---N(CH}_3\text{)---CH---C(=O)---}$ <p style="text-align: center;">1CaA 2CaA</p> |
| T ₇ | A-A-C | $\text{---N(CH}_3\text{)---CH---C(=O)---N(CH}_3\text{)---CH---C(=O)---O---(CH}_2\text{)}_5\text{---C(=O)---}$ <p style="text-align: center;">1AaC 2AaC</p> |
| T ₈ | C-A-C | $\text{---O---(CH}_2\text{)}_5\text{---C(=O)---N(CH}_3\text{)---CH---C(=O)---O---(CH}_2\text{)}_5\text{---C(=O)---}$ <p style="text-align: center;">1CaC 2CaC</p> |

Résonance des carbones des carbonyles ester et amide

La région 165-185 ppm montre la présence de 3 signaux. D'après le spectre RMN ^{13}C de la PCL (Annexe I.2.2), le signal à 177,34 ppm correspond au carbonyle ester de la triade C-C-C (6CcC). Il est confondu avec celui de l'enchaînement A-C-C (6AcC). L'attribution des deux signaux restant est effectuée à l'aide du spectre HMBC (Figure 18) : la corrélation entre les protons 5ca et le carbonyle adjacent dans les enchaînements A-C-A et C-C-A conduit à attribuer signal apparaissant à 176,49 ppm aux carbonyles 6AcA et 6CcA. Ces derniers présentent également sur le spectre HMBC trois taches de corrélation l'une avec les protons 1a (1cac, 1aac, 1caa et 1aaa), la deuxième avec les protons 2c et 4c et la troisième avec les protons du méthyle 3a. Il ne reste que le signal à 170,97 ppm, en corrélation avec les protons 1a, 3a et avec 1ca et 1cc et que l'on attribue donc aux carbonyles ester des enchaînements C-A-C et A-A-C, notés respectivement 2CaC et 2AaC. Le spectre HMBC montre également la présence d'un quatrième signal qui n'apparaît pas sur le spectre RMN ^{13}C . Ce signal apparaît vers 165 ppm et donne une corrélation avec les protons 1a. Il correspond vraisemblablement aux carbones des carbonyles amide 2AaA et 2CaA des enchaînements A-A-A et C-A-A.

Tableau 7 : Différents carbonyles présents dans le PCAA-50/50

| | |
|--|---|
| $\text{C}-\text{O}-(\text{CH}_2)_5-\overset{\text{6CcC}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}\text{C}-\text{C}$ | $\text{A}-\text{NH}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\overset{\text{2AaA}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}\text{C}-\text{A}$ |
| $\text{A}-\text{O}-(\text{CH}_2)_5-\overset{\text{6AcC}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}\text{C}-\text{C}$ | $\text{C}-\text{NH}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\overset{\text{2CaA}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}\text{C}-\text{A}$ |
| $\text{A}-\text{O}-(\text{CH}_2)_5-\overset{\text{6AcA}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}\text{C}-\text{A}$ | $\text{C}-\text{NH}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\overset{\text{2CaC}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}\text{C}-\text{C}$ |
| $\text{C}-\text{O}-(\text{CH}_2)_5-\overset{\text{6CcA}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}\text{C}-\text{A}$ | $\text{A}-\text{NH}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\overset{\text{2AaC}}{\underset{\text{O}}{\parallel}}\text{C}-\text{C}$ |

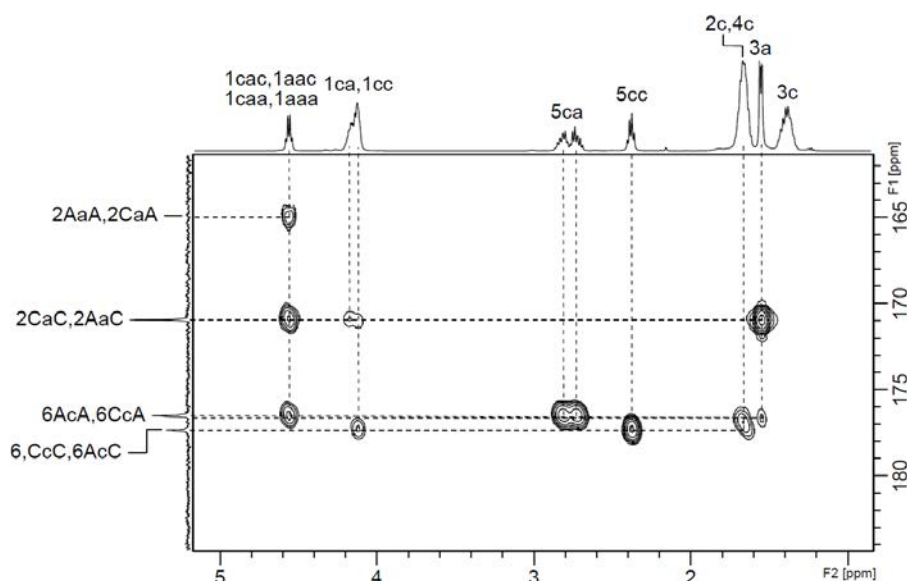


Figure 18 : Spectre RMN 2D HMBC du PCAA-50/50 (500 MHz ; $CDCl_3$ /ATFA, 2/1 vol/vol) (Région : 165-185 ppm)

Tableau 8 : Attribution des résonances des carbones des carbonyles des enchaînements mixtes du spectre RMN ^{13}C du PCAA-50/50 (500 MHz ; $CDCl_3$ /ATFA, 2/1 vol/vol)

| Carbonyles | Déplacement chimiques (ppm) |
|------------|-----------------------------|
| 6CcC, 6AcC | 177,34 |
| 6AcA, 6CcA | 176,49 |
| 2CaC, 2AaC | 170,97 |

- **Carbones méthylène des unités CL**

Le spectre RMN ^{13}C de la PCL permet d'attribuer les signaux situés à 65,84, 34,49, 28,15, 25,91 et 24,48 ppm aux carbones du motif pentaméthylène à, respectivement, 1CcC, 5CcC, 2c, 3c et 4c de la triade C-C-C. Cette attribution est confirmée par les corrélations avec les hydrogènes en α qui apparaissent sur le spectre RMN 2D HMBC (Figure 19). Les carbones 1 et 5 ne sont influencés que par la nature de l'unité qui leur est adjacente. Ainsi, dans les enchaînements C-C-A et A-C-C, les carbones 1CcA et 5AcC résonnent au même endroit que les carbones 1CcC et 5CcC, respectivement.

Lorsque l'unité CL est insérée entre deux unités α -Ala, il se produit principalement un déblindage par rapport aux carbones méthylène 1CcC et 5CcC de l'enchaînement C-C-C (1AcA = 66,74 ppm ; 5AcA = 38,53 ppm). Ceci est confirmé, sur le spectre HMBC, par le fait que les carbones 1AcA et 5AcA sont corrélés aux protons 2c et 4c dont les déplacements

chimiques restent inchangés lorsqu'on passe de la triade C-C-C aux triades mixtes. Les carbones méthylène 1AcA et 5AcA ne sont influencés également que par la nature de l'unité adjacente : Dans les enchaînements A-C-C et C-C-A les carbones 1AcC et 5CcA résonnent respectivement au même endroit que les carbones 1AcA et 5AcA.

Il est à noter également que les carbones 1AcA et 5AcA présentent une tache de corrélation avec les protons 3c que l'on n'observe pas dans le cas des carbones 1cc et 5cc. Cette observation est probablement due au fait que les enchaînements mixtes sont beaucoup plus abondants que les enchaînements PCL.

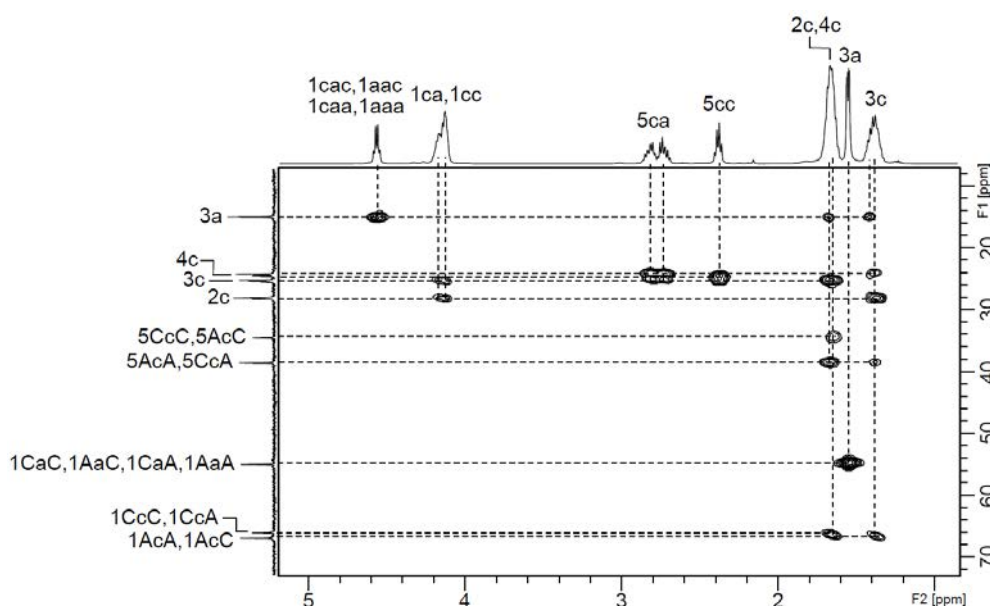


Figure 19 : Spectre RMN 2D HMBC du PCAA-50/50 (500 MHz ; $\text{CDCl}_3/\text{ATFA}$, 2/1 vol/vol) (Région : 10-70 ppm)

- **Carbones des unités α -Ala**

Deux signaux correspondant aux unités α -Ala apparaissent dans la zone située entre 10 et 70 ppm. Le signal à 54,84 ppm est attribué aux carbones 1AaA, 1AaC, 1CaA et 1CaC relatifs respectivement aux enchaînements A-A-A, A-A-C, C-A-A et C-A-C. Cette attribution est justifiée par le couplage de ces carbones avec les protons méthylène 3a qui est observé sur le spectre HMBC. Comme pour le spectre RMN ^1H , les résonances RMN ^{13}C des unités α -Ala ne sont pas influencées par la nature des unités adjacentes. La résonnance à 15,08 ppm ne peut que correspondre au carbone du méthyle 3a, d'après son couplage avec les protons 1a et son déplacement chimique.

Les attributions issues de cette analyse sont regroupées dans le Tableau 9. Il est à souligner que ces attributions sont tout à fait en accord avec le spectre RMN 2D HSQC

(Figure 20) qui fait apparaître clairement les taches relatives aux différentes corrélations déjà commentées ci-dessus.

Tableau 9 : Attribution des résonances des carbones des unités CL et α -Ala du spectre RMN ^{13}C du PCAA-50/50 (500 MHz ; $\text{CDCl}_3/\text{ATFA}$, 2/1 vol/vol)

| Carbones | Déplacements chimiques (ppm) |
|--------------------------|------------------------------|
| 1CcC, 1CcA | 65,84 |
| 5CcC, 5AcC | 34,49 |
| 2c | 28,15 |
| 3c | 24,90 |
| 4c | 24,48 |
| 1AcA, 1AcC | 66,74 |
| 1AaA, 1AaC, 1CaA et 1CaC | 54,83 |
| 5AcA, 5CcA | 38,53 |
| 3a | 15,08 |

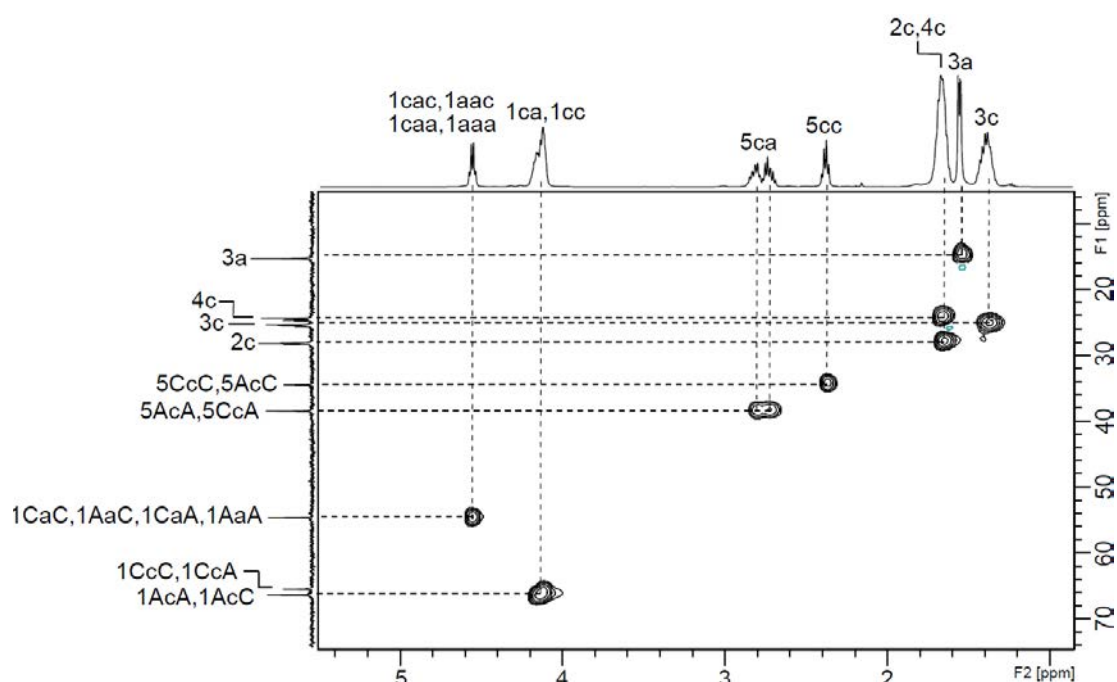


Figure 20 : Spectre RMN 2D HSQC du PCAA-50/50 (500 MHz ; $\text{CDCl}_3/\text{ATFA}$, 2/1 vol/vol) (Région : 10-70 ppm)

I.3.2.3. Composition et microstructure

• Composition

La composition du PCAA-50/50 est donnée par le rapport molaire :

$$\text{CL}/\alpha\text{-Ala} = (\text{I}_{5\text{cc}} + \text{I}_{5\text{ca}})/(\text{I}_{1\text{cac},1\text{aac},1\text{caa},1\text{aaa}}) = 60/40$$

Ce résultat indique que le PCAA-50/50 renferme plus d'unités CL que d'unités α -Ala, contrairement au mélange initial. Cette perte d'unités α -Ala est attribuée à la partie d' α -Ala-Et restée sous forme de chlorhydrate et éliminée suite à l'opération de lavage à l'eau en fin de première étape.

• Microstructure

Le degré de randomisation (R) et les longueurs moyennes en nombre des séquences CL et α -Ala ont été calculés en utilisant les relations établies dans le Chapitre II. Elles deviennent dans le cas présent :

$$R = \frac{P_{ca}}{P_c \times P_a}$$

Avec P_c et P_a les probabilités respectives des unités CL et α -Ala dans le PEA, déterminées à partir des fractions molaires globales des unités CL et α -Ala. P_{ca} correspond à la probabilité de trouver une unité CL engagée dans un enchaînement mixte, donc à la fraction d'unités mixtes dans le PEA.

$$P_c = \frac{I_{5cc} + I_{5ca}}{I_{5cc} + I_{5ca} + I_{1cac} + I_{1aac} + I_{1caa} + I_{1aaa}} \quad P_a = \frac{I_{1cac} + I_{1aac} + I_{1caa} + I_{1aaa}}{I_{5cc} + I_{5ca} + I_{1cac} + I_{1aac} + I_{1caa} + I_{1aaa}}$$

$$P_{ca} = \frac{I_{5ca}}{I_{5cc} + I_{5ca} + I_{1cac} + I_{1aac} + I_{1caa} + I_{1aaa}}$$

Les longueurs moyennes en nombre des différentes séquences CL et α -Ala dans les chaînes macromoléculaires du PEA (L_c et L_a) sont définies par le rapport entre le nombre d'unités CL ou α -Ala-Et et le nombre d'unités mixtes :

$$L_c = \frac{I_{5cc} + I_{5ca}}{I_{5ca}} \quad L_a = \frac{I_{1cac} + I_{1aac} + I_{1caa} + I_{1aaa}}{I_{5ca}}$$

Les valeurs obtenues pour le PCAA-50/50 sont regroupées dans le Tableau 10. Le degré de randomisation ($R = 1,64$) est proche de 2 indiquant que ce PEA présente une forte tendance à l'alternance. La longueur moyenne des séquences CL est plus importante que celle des séquences α -Ala, en accord avec la composition de ce PEA.

Tableau 10 : Composition CL/ α -Ala (mol/mol), degré de randomisation (R) et longueurs de séquences CL (L_c) et α -Ala (L_a) du PCAA-50/50

| CL/ α -Ala (mol/mol) | R | L_c | L_a |
|-----------------------------|------|-------|-------|
| 60/40 | 1,64 | 1,56 | 1,00 |

I.4. Analyse par IRTF

Les spectres IRTF du PCGA-50/50 et du PCAA-50/50 (Figure 21) montrent la présence des principales bandes d'absorptions relatives à la fonction ester, à la fonction amide et aux segments aliphatiques. La substitution de la glycine par l' α -alanine présente une faible influence sur les valeurs de la fréquence de vibration des différents groupes. Les principales variations interviennent pour le NH (Amide A), le C-O ester et le C-N (Amide III) (Tableau 11).

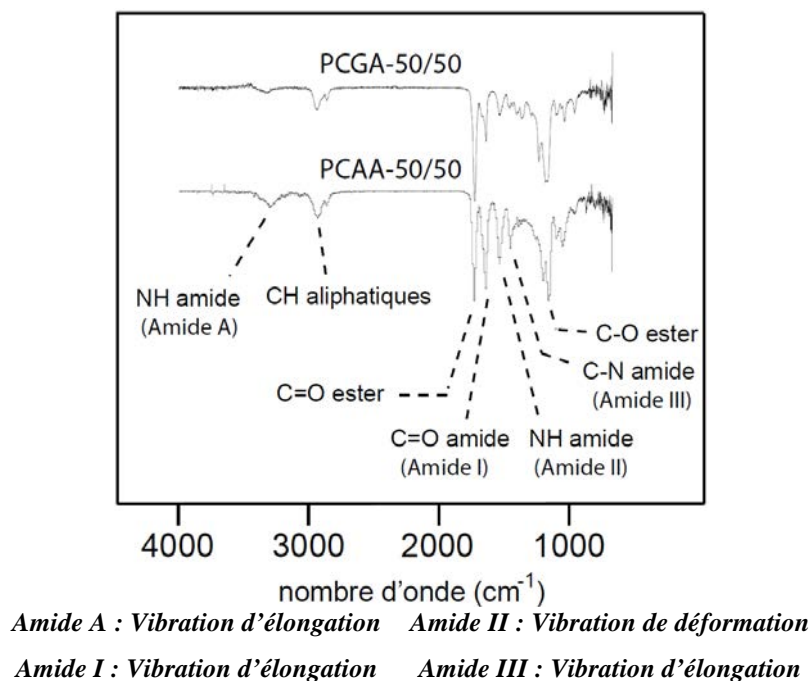


Figure 21 : Spectres IRTF du PCGA-50/50 et du PCAA-50/50

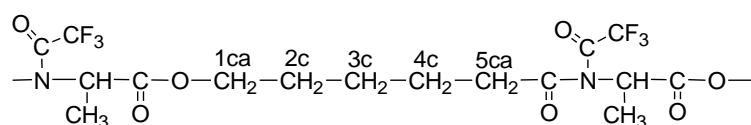
Tableau 11 : Attribution de différentes vibrations relevées sur les spectres IRTF du PCGA-50/50 et du PCAA-50/50

| | Nombre d'onde (cm^{-1}) | | | | | | |
|------------|------------------------------------|------------------|--------------|--------------|--------------------|------------------|-------------------|
| | NH (Amide A) | NH (Amide II) | C-O ester | C=O ester | C-N (Amide III) | C=O (Amide I) | CH aliphatique |
| PCGA-50/50 | 3337 | 1537 | 1187 | 1731 | 1372 | 1644 | 2937 |
| PCAA-50/50 | 3304 | 1539 | 1161 | 1734 | 1393 | 1645 | 2936 |

I.5. Analyse thermique des polyesteramides

Les comportements thermiques des PEAs ont été étudiés par analyse calorimétrique différentielle (DSC) et par analyse thermogravimétrique (ATG). Leurs thermogrammes DSC (Figure 22) montrent une transition vitreuse de $-42\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour le PCGA-50/50 et de $-3\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour

le PCAA-50/50. Le groupe méthyle latéral présent dans le PCAA mais pas dans le PCGA diminue la mobilité des chaînes et conduit à des T_g plus élevées. Les températures de fusion de ces deux PEAs restent comparables (41 °C et 53 °C), mais le thermogramme du PCGA-50/50 montre un pic de cristallisation, contrairement à son homologue PCAA-50/50. D'autre part, l'enthalpie de fusion du PCGA (18 J/g) est beaucoup plus élevée que celle du PCAA. Cette valeur est d'ailleurs probablement sous-estimée à cause de la superposition de l'exotherme de cristallisation. La faible valeur de l'enthalpie de fusion du PCAA (8 J/g) pourrait être reliée à une racémisation des unités α -alanine. Le spectre RMN ^1H de ce polyesteramide présente d'ailleurs un dédoublement de signal pour les protons 5ca, qui pourrait être attribué à ce phénomène.



La température de perte de masse de 5% du PCAA-50/50 ($T_{d,5\%} = 304$ °C) est plus élevée que celle du PCGA-50/50 ($T_{d,5\%} = 284$ °C). La stabilité thermique un peu plus élevée du PCAA-50/50 pourrait être reliée à sa masse molaire plus élevée.

Le Tableau 12 regroupe les résultats des analyses thermiques par DSC et ATG pour les copolymères synthétisés.

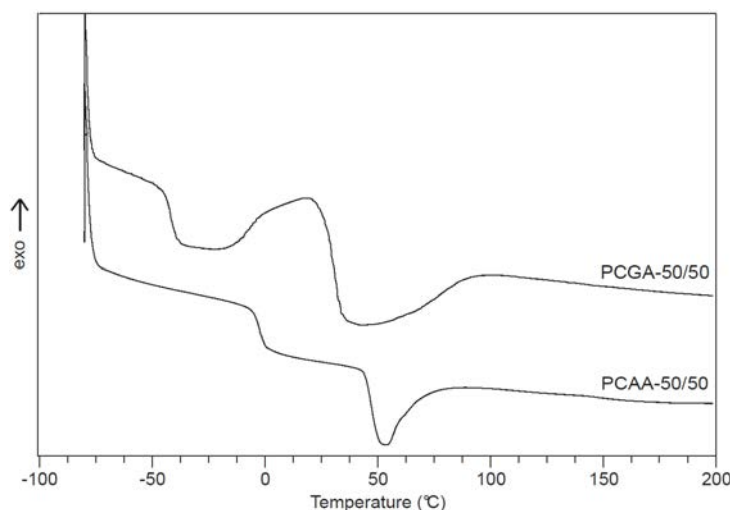


Figure 22 : Thermogrammes d'analyse calorimétrique différentielle (DSC) du PCGA-50/50 et du PCAA-50/50

Tableau 12 : Température de transition vitreuse (T_g), température de fusion (T_m), température de cristallisation (T_c), enthalpie de fusion (ΔH_m) et température de dégradation à 5 % de polyesteramides

| PEA | T_g (°C) | T_m (°C) | T_c (°C) | ΔH_m (J/g) | $T_{d,5\%}$ (°C) |
|------------|------------|------------|------------|--------------------|------------------|
| PCGA-50/50 | -42 | 41 | 19 | 18 | 284 |
| PCAA-50/50 | -3 | 53 | - | 8 | 304 |

II. Comportement mécaniques en traction des polyesteramides quasi-alternés

L'étude de comportements mécaniques par essai de traction est réalisée uniquement sur les éprouvettes obtenues à partir du PCBA-50/50 (Chapitre IV) et du PCGA-50/50, obtenu en réalisant la première étape de la réaction à 120 °C. Le PCAA-50/50 présente des propriétés mécaniques insuffisantes pour permettre la réalisation de tels essais.

Les courbes contrainte-déformation du PCBS-50/50 (Chapitre II), du PCBA-50/50 (Chapitre IV) et du PCGA-50/50 sont regroupées Figure 23. Les résultats obtenus pour les différents PEAs sont consignés Tableau 13.

Les courbes de traction montrent de façon claire que le PCBA-50/50 présente des valeurs plus élevées de contrainte maximale, de contrainte à la rupture et de module d'Young que celles de son homologue statistique PCBS, même si sa masse molaire est plus faible. Ce résultat peut être expliqué par la structure statistique du PCBS-50/50, qui ne permet pas une bonne organisation des chaînes macromoléculaires.

Le PCGA-50/50 présente des valeurs beaucoup plus élevées de contrainte à la rupture et de module d'Young. Ce PEA ne peut cependant pas être comparé au PCBA-50/50, sa structure étant différente et au PCGS-50/50 qui n'a pas pu être préparé, le milieu prenant en masse lors de la première phase de réaction (cf. Chapitre III).

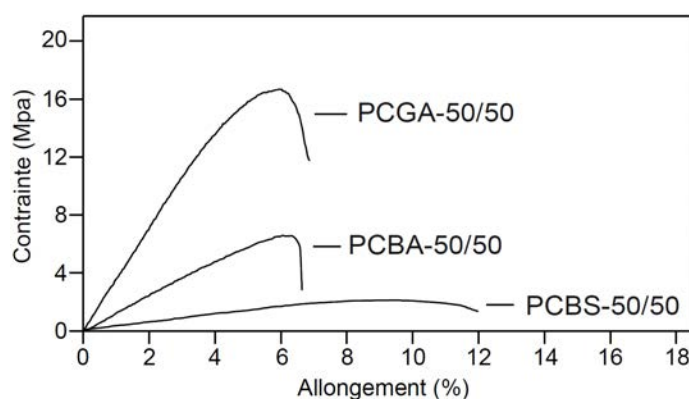


Figure 23 : Courbes de traction de PCBS-50/50, PCBA-50/50 et PCGA-50/50

Tableau 13 : Module d'Young (E), contrainte maximale (R_m), contrainte à la rupture (σ_r) et allongement à la rupture (ϵ_r) obtenus par essais de traction réalisés sur les PCBS-50/50, PCBA-50/50 et PCGA-50/50

| PEAs | \overline{M}_n | Composition expérimentale | E (MPa) | R_m (MPa) | σ_r (MPa) | ϵ_r (%) |
|------------|------------------|------------------------------|---------|-------------|------------------|------------------|
| PCBS-50/50 | 12400 | 51/49 | 31 | 2,1 | 1,3 | 12,0 |
| PCBA-50/50 | 9300 | 55/44 | 135 | 6,7 | 6,0 | 6,5 |
| PCGA-50/50 | 19700 | 77/23 | 385 | 16,6 | 11,7 | 6,9 |

Conclusion

Deux polyesteramides "quasi-alternés" dérivant de la glycine (PCGA-50/50) et de l' α -alanine (PCAA-50/50) ont été synthétisés par polycondensation en masse des amides α -hydroxy-, ω -éthylester correspondants, selon les conditions optimisées décrites au chapitre IV pour le PCBA-50/50. L'analyse par RMN ^1H montre qu'au cours de la première étape réalisée à 120 °C, il se produit une perte d'une partie de la glycine (46 mol %) et de l' α -alanine initiales (20 mol-%). Pour le PCGA-50/50, la réalisation de la première étape à 150 °C conduit certes à un PEA renfermant plus de 44 mol-% en glycine, mais des réactions secondaires deviennent inévitables dans ces conditions et conduisent à un PEA de faible masse molaire.

Les analyses thermiques montrent que le PCGA-50/50 est semi-cristallin avec un pic de cristallisation à 19 °C, un point de fusion à 41 °C et une enthalpie de fusion de l'ordre de 18 J/g. Le PCAA-50/50 présente une cristallinité plus faible, ce qui a été attribué à l'existence d'une racémisation des unités α -alanine pendant la réaction.

Les essais de traction réalisés sur les PCBS-50/50 et PCBA-50/50 montrent ici aussi que les plus grandes valeurs du module d'Young et de la contrainte à la rupture sont obtenues pour le polymère alterné, la microstructure statistique du PCBS-50/50 ne permettant pas une bonne organisation des chaînes macromoléculaires. Le PCGA-50/50 présente, pour sa part, des valeurs beaucoup plus élevées de contrainte à la rupture et de module d'Young.

Référence bibliographique

- [1] K. Stridsberg, M. Ryner, A.-C. Albertsson, *Adv. Polym. Sci.* **2002**, 157, 41.

CONCLUSION GENERALE

L'objectif de ce travail de thèse était la préparation de polyesteramides statistiques ou alternés de l' ϵ -caprolactone et d'acides α - ou β -aminés par une méthode simple et d'étudier les propriétés thermiques et mécaniques des polymères obtenus.

La première partie du travail expérimental (Chapitre II) a été consacrée à la synthèse d'une série de polyesteramides statistiques par ouverture de cycle et polycondensation simultanées en masse de l' ϵ -caprolactone et de la β -alanine (PCBS). Nous avons montré que la copolymérisation était possible par cette méthode et conduisait aux PEAs attendus, de structure complètement statistique ($0.98 \leq R \leq 1.16$). Ces PEAs sont semi-cristallins avec une transition vitreuse dont la valeur augmente avec la fraction en β -alanine dans le mélange initial. L'endotherme de fusion est bien défini ($29^\circ\text{C} \leq T_f \leq 56^\circ\text{C}$) pour les PEAs obtenus avec une fraction en CL supérieure ou égale à 60 mol-% et correspond à la fusion des zones riches en PCL. Les PEAs obtenus pour une fraction en β -Ala supérieure ou égale à 50 mol-% présentent une zone de fusion large et plate entre 133 et 175 °C, correspondant à la fusion des zones riches en β -alanine. L'étude du comportement mécanique de ces PEAs par essai de traction, a montré que pour les polymères les plus riches en unités CL ($\text{CL} \geq 60 \text{ mol-\%}$), les valeurs du module d'Young, de la contrainte maximale, de la contrainte à la rupture et de l'allongement à la rupture deviennent plus faibles avec l'augmentation de la fraction en β -Ala. En revanche, pour les PEAs les plus riches en β -Ala, une nette augmentation des valeurs du module d'Young, de la contrainte maximale et de la contrainte à la rupture est enregistrée avec l'augmentation de la fraction molaire en β -Ala.

L'application à la glycine de cette méthode de synthèse est décrite dans la deuxième partie du travail (Chapitre III). L'étude RMN effectuée sur ces copolymères (PCGS) montre qu'ils sont bien de structure statistique. Les masses molaires diminuent fortement lorsque la fraction molaire en glycine augmente et il n'a pas été possible d'incorporer plus de 20 %-mol de glycine dans le copolymère. Ceci a été expliqué par une désactivation partielle du catalyseur consécutif à des interactions fortes entre le titane et les groupes amine ou amide. Les analyses thermiques montrent que ces PCGS sont plus stables thermiquement que la PCL et qu'ils sont semi-cristallins ($30 \leq T_f \leq 58$). Lorsque la fraction molaire en glycine augmente,

la température de fusion diminue mais la température de transition vitreuse augmente. La diminution de la température de fusion a été attribuée à une désorganisation progressive des chaînes lorsque la teneur en unités glycine augmente. La présence d'unités glycine, rigides et pouvant établir un réseau de liaisons hydrogène, contribue à l'augmentation de la température de transition vitreuse de la phase amorphe. L'étude des comportements mécaniques par essai de traction a montré comme attendu que les PCGS présentent des valeurs de module d'Young, de contrainte maximale et de contrainte à la rupture supérieures à celles de la PCL.

Les troisième et quatrième parties de ce travail (Chapitres IV et V) ont été consacrées à la synthèse de polyesteramides de structure "quasi-alternée" en utilisant une méthode en deux étapes, tout d'abord ouverture de cycle de la caprolactone par l'acide aminé pour former un dimère dans des conditions douces, suivie d'une polycondensation de cet intermédiaire. L'optimisation des conditions expérimentales de la première étape a été effectuée grâce à l'utilisation de réactions modèles. Il n'est cependant pas possible d'éliminer complètement l'homopolymérisation de l'un ou l'autre des comonomères lors de cette étape, ce qui conduit nécessairement à copolymère de degré de randomisation inférieur à la valeur théorique de 2 pour une alternance parfaite des unités monomères. D'autre part, une perte plus ou moins importante d'unités acide aminé se produit également lors de cette étape, conduisant à une dérive de composition. Néanmoins des copolymères "quasi alternés" ($R > 1,6$) de l' ϵ -caprolactone et de la β -alanine (PCBA), de la glycine (PCGA) et de l' α -alanine (PCAA) ont ainsi été synthétisés. Les PCBA et PCGA sont semi-cristallins et présentent en DSC un exotherme de cristallisation. Le PCAA présente une cristallinité plus faible à cause d'une racémisation des unités α -alanine au cours de la polycondensation. Le PCBA présente des valeurs de module d'Young, de contrainte maximale et de contrainte à la rupture nettement supérieures à celles de son homologue statistique (PCBS). Le PCGA, obtenu avec la glycine, présente des valeurs de module d'Young et de contrainte à la rupture supérieures à celles de la PCL.

Nous avons donc pu préparer par une méthode très simple de polyesteramides statistiques dérivés d'acides aminés naturels qui n'avaient jamais été synthétisés. Nous avons également mis au point une méthode simple permettant d'obtenir des polyesteramides présentant une très forte tendance à l'alternance et des propriétés mécaniques supérieures à celles de leurs homologues alternés.

Il reste évidemment maintenant un important travail d'optimisation :

(i) La synthèse des polymères statistiques est accompagnée de problèmes de désactivation du catalyseur utilisé. La sélection d'un catalyseur qui n'interagirait pas avec les groupes amine et

amide au cours de la réaction de polycondensation pourrait être menée sur des réactions modèles. L'utilisation d'une catalyse basique au lieu d'une catalyse acide pour la polycondensation pourrait être une solution à ce problème.

(ii) L'optimisation de la première étape de la synthèse des polyesteramides alternés apparaît également souhaitable : L'utilisation de conditions plus douces et de temps de réaction plus élevés pourrait permettre d'éliminer toute homopolymérisation lors de cette étape, ou au moins de diminuer son influence, et d'améliorer son rendement. Ceci permettrait la préparation d'un dimère "pur" et donc d'arriver à une alternance plus élevée et à une incorporation plus efficace des unités acide aminé.

(iii) Le problème de racémisation observé avec l' α -alanine doit être étudié par RMN de manière approfondie sur des réactions modèles pour pouvoir le minimiser. En effet, nous ne connaissons à l'heure actuelle ni l'étendue de cette racémisation ni quand elle intervient. L'extension de la méthode à d'autres types d'acides aminés en dépend.

(iv) Enfin l'étude des propriétés applicatives des polyesteramides dérivés de la β -alanine et de la glycine, qui ne sont évidemment pas sujets à racémisation, pourrait être également entreprise. Des applications dans le domaine biomédical (fibres et fils, support et renforts dégradables pour croissance cellulaire, etc.) sont, en particulier, envisageables.

PARTIE EXPERIMENTALE

Produits chimiques et réactifs commerciaux

L'ε-caprolactone (CL, 97 %), La β-alanine (β-Ala, 98 %), la glycine (Gly, 99%), la dodécane-1-amine (98 %), le dodécane-1-ol ($\geq 98\%$), l'acide dodécanoïque (98%), le chlorhydrate de l'ester méthylique de la β-alanine ($\geq 98\%$), le chlorhydrate de l'ester éthylique de la β-alanine (98%), le chlorhydrate de l'ester éthylique de la glycine (99%), le chlorhydrate de l'ester éthylique de l'α-alanine (99%), le 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0] dec-5-ène (TBD) (98%), le tétra-n-butoxytitane (97%) et l'anhydride trifluoroacétique ($\geq 99\%$) proviennent de la société Sigma-Aldrich. Tous ces produits n'ont subi aucune opération de purification préalable.

Synthèse des polyesteramides statistiques PCBS-CL/β-Ala

L'exemple décrit ci-dessous correspond à la synthèse du PCBS-50/50 :

Un mélange constitué de 56,2 g (0,49 mol) de CL et de 43,8 g (0,49 mol) de β-Ala est chauffé à 200 °C pendant 1 h sous courant d'azote dans un réacteur de 200 mL équipé d'un agitateur mécanique, d'une entrée et sortie d'azote, d'un réfrigérant et d'une pompe à vide. Le n-tétra-butoxy titane (0,2 % -masse ; 0,2 g) en solution dans le chlorure de méthylène, est ensuite ajouté au milieu réactionnel à l'aide d'une seringue, qui est maintenu à 200 °C pendant 1 h. Le réacteur est ensuite rapidement chauffé à 240 °C et maintenu à cette température sous pression réduite (0,1 mbar) pendant 4 h.

Le produit obtenu a été analysé sans purification ultérieure.

Le Tableau 1 ci-dessous résume les quantités utilisées pour la synthèse des autres polyesteramides.

Tableau 1 : Quantités de réactifs (CL et β -Ala) utilisées pour la synthèse de différents PCBS-CL/ β -Ala

| PCBS-CL/ β -Ala | CL (g ; mol) | β -Ala (g ; mol) |
|-----------------------|-----------------|---------------------------|
| PCBS-90/10 | 92,019 ; 0,806 | 7,981 ; 0,089 |
| PCBS-80/20 | 83,673 ; 0,733 | 16,327 ; 0,183 |
| PCBS-70/30 | 74,934 ; 0,656 | 25,066 ; 0,281 |
| PCBS-60/40 | 65,774 ; 0,576 | 34,226 ; 0,384 |
| PCBS-40/60 | 46,066 ; 0,403 | 53,934 ; 0,605 |
| PCBS-30/70 | 35,445 ; 0,310 | 64,555 ; 0,725 |
| PCBS-20/80 | 24,259 ; 0,212 | 75,741 ; 0,850 |

Synthèse des polyesteramides statistiques PCGS-CL/Gly

L'exemple décrit ci-dessous correspond à la synthèse du PCGS-70/30. La synthèse des autres PCGS-CL/Gly a été réalisée dans les mêmes conditions, avec des proportions différentes de réactifs (Tableau 2).

Dans un réacteur de 200 mL muni d'une agitation mécanique, d'une entrée et sortie d'azote et d'un réfrigérant, on introduit 0,683 mole d' ϵ -caprolactone (78,011 g) et 0,293 mole de glycine (21,989 g). Le mélange réactionnel est porté à 200 °C pendant 1 h. Le tétra-n-butoxytitane (0,2 %-masse ; 0,2 g), en solution dans le dichlorométhane, est ensuite ajouté au milieu réactionnel à l'aide d'une seringue tout en maintenant la température à 200 °C pendant une durée additionnelle de 1 h. Le milieu est ensuite placé sous pression réduite (0,1 mbar) et la réaction poursuivie pendant 2 h, toujours à 200 °C. Le produit obtenu a été analysé sans purification ultérieure.

Tableau 2 : Quantités de réactifs utilisées pour la synthèse de PCGS-CL/Gly

| PCGS-CL/Gly | CL g ; mol | Gly g ; mol |
|-------------|----------------|----------------|
| PCGS-98/2 | 98,676 ; 0,864 | 1,324 ; 0,018 |
| PCGS-95/5 | 96,654 ; 0,847 | 3,346 ; 0,044 |
| PCGS-93/7 | 95,283 ; 0,835 | 4,717 ; 0,063 |
| PCGS-90/10 | 93,190 ; 0,816 | 6,810 ; 0,091 |
| PCGS-85/15 | 89,601 ; 0,785 | 10,399 ; 0,138 |
| PCGS-80/20 | 85,879 ; 0,752 | 14,121 ; 0,188 |
| PCGS-70/30 | 78,011 ; 0,683 | 21,989 ; 0,293 |

Note : Pour des fractions molaires en glycine supérieures à 30%, le produit obtenu prend en masse au cours de la dernière étape après une dizaine de minutes. Le produit récupéré présente un aspect dégradé et est insoluble dans tous les solvants organiques classiques.

Synthèse de la poly(ϵ -caprolactone) (PCL)

La PCL est synthétisée dans les mêmes conditions que celles indiquées ci-dessus pour les PCGS-CL/Gly, par chauffage de 20,0 g de la CL en présence de 0,2 %-masse du n-tétrautoxy titane pendant 1 h sous courant d'azote, et ensuite sous pression réduite pendant 2 h. La PCL, récupérée à l'état visqueux, se solidifie rapidement et a été analysée et utilisée sans purification complémentaire.

Synthèse des composés modèles CL/ dodécane-1-amine, CL/acide dodécanoïque et CL/ dodécane-1-ol

Les composés modèles ont été synthétisés par réaction équimolaire de l' ϵ -caprolactone sur la dodécane-1-amine (DA), le dodécane-1-ol (DO), l'acide dodécanoïque (AD) ou sur un mélange de deux de ces derniers. La réaction a été réalisée à 120 °C sous courant d'azote pendant 1 h. L'exemple décrit ci-dessous correspond à la synthèse du composé modèle par réaction entre la CL et la dodécane-1-amine :

Dans un réacteur de 50 mL muni d'une agitation mécanique, d'une entrée et sortie d'azote et d'un réfrigérant, on introduit 0,017 mol d' ϵ -caprolactone (1,90 g) et 0,017 mol de dodécane-1-amine (3,09 g). Le réacteur est plongé dans un bain d'huile à 120 °C et laissé sous agitation et sous courant d'azote pendant 1 h.

Le Tableau 3 résume les quantités utilisées pour la synthèse des autres composés modèles.

Tableau 3 : Quantités de réactifs utilisées pour la synthèse de différents composés modèles

| Systèmes modèles | CL (g ; mol) | DA (g ; mol) | DO (g ; mol) | AD (g ; mol) |
|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| CL/DO | 1,90 ; 0,017 | - | 3,10 ; 0,017 | - |
| CL/AD | 1,81 ; 0,016 | - | - | 3,18 ; 0,016 |
| CL/DA/AD | 1,14 ; 0,010 | 1,85 ; 0,010 | - | 2,00 ; 0,010 |
| CL/DA/DO | 1,17 ; 0,010 | 1,91 ; 0,010 | 1,92 ; 0,010 | - |
| CL/DO/AD | 1,14 ; 0,010 | - | 1,86 ; 0,010 | 2,00 ; 0,010 |

Synthèse des composés modèles CL/ β -Ala-Me, CL/ β -Ala-Me/ NaHCO_3 , CL/ β -Ala-Me/ ET_3N et CL/ β -Ala-Me / TBD

La réaction d'un mélange équimolaire CL/ β -Ala-Me est réalisée en absence et en présence de trois bases (NaHCO_3 , ET_3N et TBD) dans les mêmes conditions que dans le cas des composés modèles synthétisés ci-dessus.

L'exemple décrit ci-dessous correspond à la réaction modèle CL/ β -Ala-Me réalisée en l'absence de base :

Dans un réacteur de 50 mL muni d'une agitation mécanique, d'une entrée et sortie d'azote et d'un réfrigérant, on introduit 0,020 mol d' ϵ -caprolactone (2,25 g) et 0,020 mol de β -Ala-Me

(2,75 g). Le réacteur est plongé dans un bain d'huile à 120 °C et est agité sous courant d'azote pendant 1 h.

Le Tableau 4 résume les quantités utilisées pour la synthèse des autres composés modèles.

Tableau 4 : Quantités de réactifs utilisées pour les réactions modèles

| Systèmes modèles | CL (g ; mol) | β -Ala-Me (g ; mol) | NaHCO ₃ (g ; mol) | ET ₃ N (g ; mol) | TBD |
|--|-----------------|------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|------------------------------|
| CL/ β -Ala-Me/NaHCO ₃ | 1,69 ; 0,015 | 2,07 ; 0,015 | 1,24 ; 0,015 | - | - |
| CL/ β -Ala-Me/ ET ₃ N | 1,61 ; 0,014 | 1,96 ; 0,014 | - | 1,42 ; 0,014 | - |
| CL/ β -Ala-Me / TBD | 2,25 ; 0,020 | 2,75 ; 0,020 | - | - | 0,05 ; 3,59 10 ⁻⁴ |

Synthèses du polyesteramide alterné (PCBA-50/50)

Dans un réacteur de 200 mL muni d'une agitation mécanique, d'une entrée et d'une sortie d'azote et d'un réfrigérant, on introduit 0,284 mole d' ϵ -caprolactone (32,45 g), 0,284 mole de chlorhydrate de l'ester éthylique de la β -alanine (β -Ala-Et) (43,67 g), 0,284 mole de bicarbonate de sodium (23,88 g) et 0,007 mole de TBD (1,00 g). Le réacteur est plongé dans un bain d'huile à 120 °C et laissé sous agitation et sous courant d'azote pendant 1 h. Après refroidissement, le milieu réactionnel est solubilisé dans 200 ml de chlorure de méthylène. La partie insoluble, constituée de bicarbonate de sodium, est éliminée par filtration. 50 mL d'eau distillée sont ajoutés au filtrat. Après agitation est décantation, la phase organique est récupérée puis séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration sous vide, le solvant est évaporé et laisse place à un liquide visqueux. Ce dernier est séché sous vide pendant 1 nuit. La masse du produit intermédiaire obtenu après séchage est égale à 62,38 g (Rendement de 82%).

60,0 g de produit intermédiaire sont placés dans un réacteur de 200 mL muni d'une agitation mécanique, d'une entrée et d'une sortie d'azote et d'un réfrigérant. Le milieu est porté à 200 °C en plongeant le réacteur dans un bain de sel. Le catalyseur (Ti(OBu)₄), 0,2 % en masse par rapport aux réactifs (0,12 g), est injecté au sein du mélange réactionnel à l'aide d'une seringue et la réaction poursuivie pendant 1 h. La pression du mélange réactionnel est ensuite réduite à 0,1 mbar et la température est élevée progressivement jusqu'à 240 °C et la réaction poursuivie 4 h pour obtenir le PCBA-50/50 alterné.

Synthèses du polyesteramide alterné (PCGA-50/50)

Dans un réacteur de 200 mL muni d'une agitation mécanique, d'une entrée et d'une sortie d'azote et d'un réfrigérant, on introduit 0,296 mole d' ϵ -caprolactone (33,80 g), 0,296 mole de chlorhydrate de l'ester éthylique de la glycine (Gly-Et) (41,33 g), 0,296 mole de

bicarbonate de sodium (24,87 g) et 0,007 mole de TBD (1,00 g). Le réacteur est plongé dans un bain d'huile à 120 °C ou 150 °C et laissé sous agitation et sous courant d'azote pendant 1 h. Après refroidissement, le milieu réactionnel est solubilisé dans 200 ml de chlorure de méthylène. La partie insoluble, constituée de bicarbonate de sodium, est éliminée par filtration. 50 mL d'eau distillée sont ajoutés au filtrat. Après agitation est décantation, la phase organique est récupérée puis séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration sous vide, le solvant est évaporé et laisse place à un liquide visqueux. Ce dernier est séché sous vide pendant 1 nuit. La masse du produit intermédiaire obtenu après séchage est égale à 50,33 g (Rendement de 67%) pour la réaction réalisée à 120 °C et de 58,67 g (Rendement de 78%) pour la réaction réalisée à 150 °C.

50,0 g de produit intermédiaire obtenu à 120 °C ou à 150 °C sont placés dans un réacteur de 200 mL muni d'une agitation mécanique, d'une entrée et d'une sortie d'azote et d'un réfrigérant. Le milieu est porté à 200 °C en plongeant le réacteur dans un bain de sel. Le catalyseur ($\text{Ti}(\text{OBu})_4$), 0,2 % en masse par rapport aux réactifs (0,1 g), est injecté au sein du mélange réactionnel à l'aide d'une seringue et la réaction poursuivie pendant 1 h. La pression du mélange réactionnel est ensuite réduite à 0,1 mbar en maintenant la température à 200 °C et la réaction poursuivie 2 h pour obtenir le PCGA-50/50 alterné.

Synthèses des polyesteramides alternés (PCAA-50/50)

Le PCAA-50/50 est synthétisé par réaction du mélange α -Ala-Et, CL, NaHCO_3 et TBD exactement dans les mêmes conditions que lors de la synthèse du PCBA-50/50. On part d'un mélange constitué de 0,284 mole d' ϵ -caprolactone (32,45 g), 0,284 mole de chlorhydrate de l'ester éthylique de l' α -Alanine (α -Ala-Et) (43,67 g), 0,284 mole de bicarbonate de sodium (23,88 g) et 0,007 mole de TBD (1,00 g). La masse du produit intermédiaire obtenu après séchage est égale de 65,46 g (Rendement de 86%).

60,0 g de ce produit sont placés dans un réacteur de 200 mL muni d'une agitation mécanique, d'une entrée et d'une sortie d'azote et d'un réfrigérant. Le milieu est porté à 200 °C en plongeant le réacteur dans un bain de sel. Le catalyseur ($\text{Ti}(\text{OBu})_4$), 0,2 % en masse par rapport aux réactifs (0,12 g), est injecté au sein du mélange réactionnel à l'aide d'une seringue et la réaction poursuivie pendant 1 h. La pression du mélange réactionnel est ensuite réduite à 0,1 mbar et la température est élevée progressivement jusqu'à 240 °C et la réaction poursuivie 4 h pour obtenir le PCAA-50/50 alterné.

Méthodes analytiques

- **Résonance Magnétique Nucléaire**

Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés sur des spectromètres Bruker Avance 200, 300 et 500 à 200, 300 et 500 MHz et les spectres RMN ^{13}C sur un spectromètre Bruker Avance 500 à 125 MHz, en utilisant une sonde inverse de 5 mm. Les spectres de corrélation 2D ^{13}C - ^1H HSQC ont été enregistrés en utilisant la séquence HSQCETGP. Les spectres de corrélation longue distance 2D ^{13}C - ^1H HMBC ont été obtenus en utilisant la séquence HMBCGPLNDQF. Les échantillons ont été dissous dans un mélange 2/1 vol/vol CDCl_3 /anhydride trifluoroacétique. Les références des déplacements chimiques ont été placées sur le pic résiduel de CHCl_3 (7,26 ppm, ^1H) et sur le pic central de CDCl_3 (77,16 ppm, ^{13}C). Le traitement informatique des spectres a été réalisé grâce au logiciel TopSpin.

- **Infrarouge à Transformée de Fourier**

Les spectres infrarouges d'absorptions ont été enregistrés sur un spectromètre FTIR Nicolet iS10 dans la plage de 400 à 4000 cm^{-1} en utilisant une sonde ATR.

- **Chromatographie d'Exclusion Stérique**

Les analyses SEC ont été effectuées à 60 °C sur un système constitué de deux colonnes PSS GRAM 1000 (8×300 mm; limites de séparation : 1 to 1000 kg.mol $^{-1}$) et PSS GRAM 30 Å (8×300 mm; limites de séparation : 0,1 to 10 kg.mol $^{-1}$) connectées à un injecteur Viscotek VE111, une pompe VE7510 et un triple détecteur TDA 305. Le DMF (contenant 1g/L de LiBr) est utilisé comme éluant (0,8 mL.min $^{-1}$) et des échantillons de 100 μL de solution filtrée de polymère dans le DMF (5mg/mL) sont injectés. Les chromatogrammes ont été traités en utilisant le logiciel OmniSEC et les PMMA (polymère de laboratoires) ont été utilisés pour l'étalonnage.

- **Analyses thermogravimétriques**

Les analyses ont été effectuées sur un appareil TA-Instrument Q50, sous balayage d'azote. Les échantillons à analyser (environ 10 mg) sont placés dans une nacelle en platine. Ils sont chauffés à partir de la température ambiante jusqu'à 800 °C à une vitesse de 10°C/min.

- **Analyses calorimétrique différentielle**

Les analyses DSC ont été effectuées sur un appareil TA-Instrument DSC Q2000 équipé d'un système de refroidissement de type LNCA (refroidissement à azote liquide) sous

balayage d'azote, en utilisant des vitesses de montée et de descente en température de 10 °C/min. Les échantillons de polymère (15 mg) ont été chauffés de -80 °C à 200 °C, refroidis ensuite à -80 °C et chauffés finalement jusqu'à 200 °C. Les températures de transition vitreuse (T_g) et les températures de fusion (T_m) ont été prises respectivement au point d'inflexion de la courbe et au minimum de l'endotherme de fusion.

- ***Essais de traction***

Les essais de traction ont été effectués à température ambiante selon la norme ISO 527-2 sur une machine d'essai de traction T2000 (Alpha Technologies) à une vitesse de 50 mm/min. Les éprouvettes ont été obtenues par moulage par injection sur un appareil Thermo-Haake Minijet II à une température d'injection de 200 °C et une température de moule de 75 °C.

ANNEXES

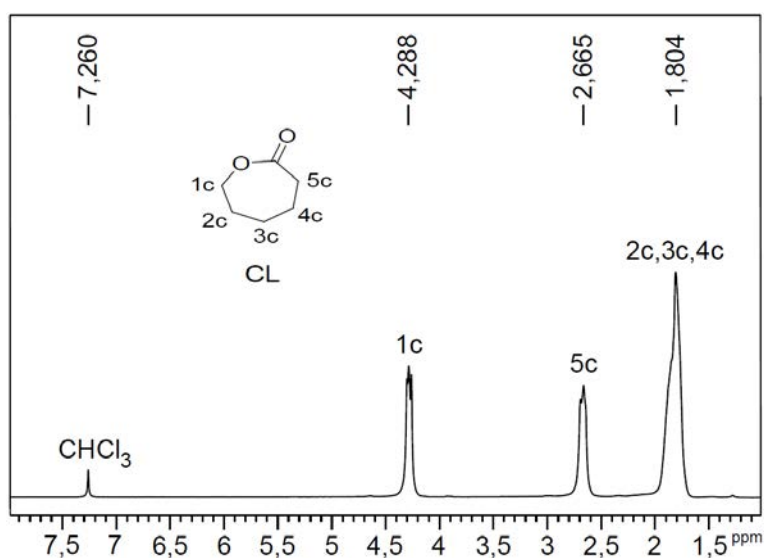
I. Caractérisations RMN ^1H et ^{13}C de l' ϵ -caprolactone et de la poly(ϵ -caprolactone)I.1. ϵ -caprolactone

Figure 1 : Spectre RMN ^1H de la CL (200Mz; CDCl_3 + AFTA, 2/1 (v/v))

I.2. Poly(ϵ -caprolactone)

I.2.1. RMN ^1H

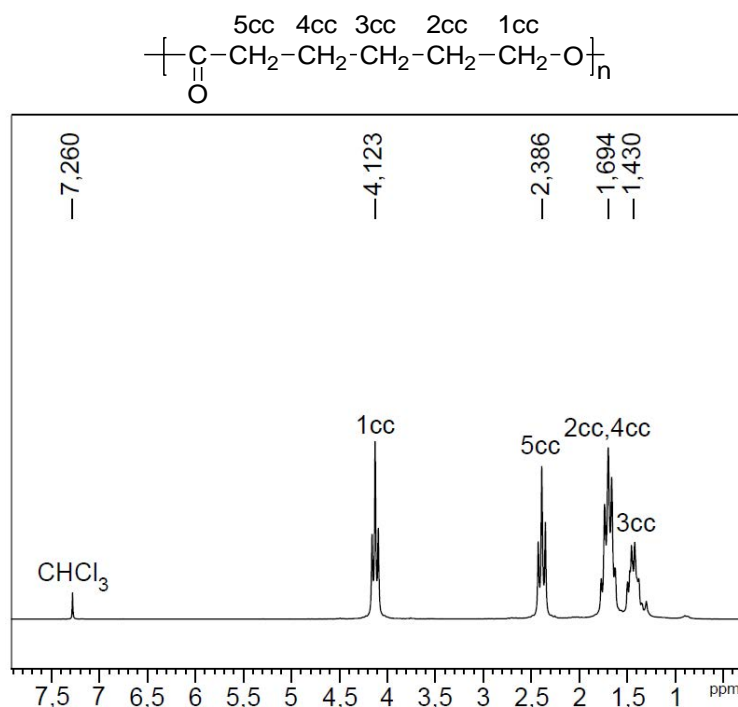


Figure 2 : Spectre RMN ^1H de la PCL (300 MHz ; $\text{CDCl}_3 + \text{ATFA}$, 2/1 vol/vol)

I.2.2. RMN ^{13}C

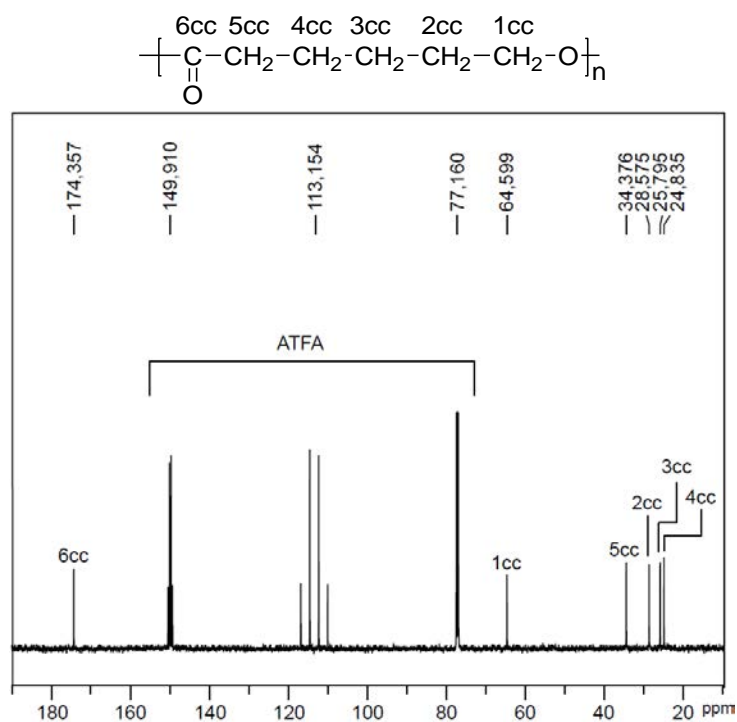


Figure 3 : Spectre RMN ^{13}C de la PCL (500 MHz ; $\text{CDCl}_3 + \text{ATFA}$, 2/1 (v/v))

II. Caractérisation par RMN 2D (HSQC et HMBC) du PCBA-50/50

II.1. RMN 2D HSQC du PCBA-50/50

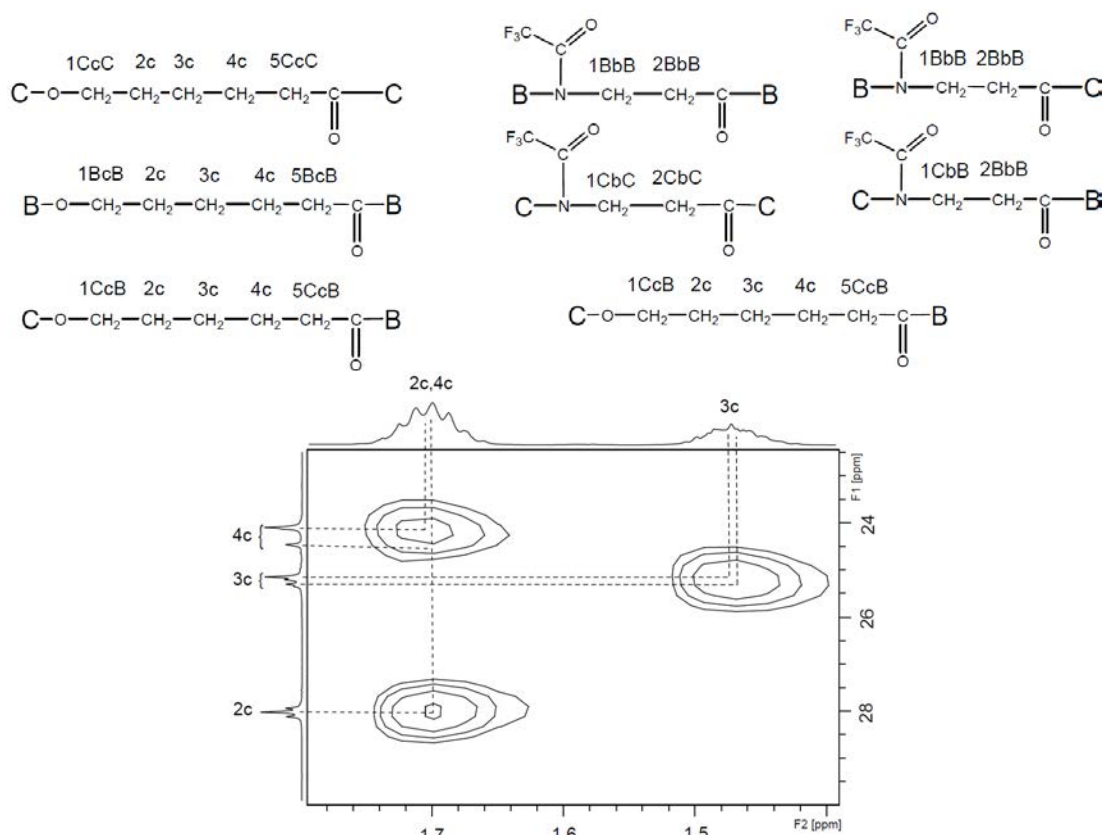


Figure 4 : Spectre RMN 2D HSQC du PCBA-50/50 (500 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 vol/vol) (Région : 23-30 ppm)

II.2. RMN 2D HMBC du PCBA-50/50

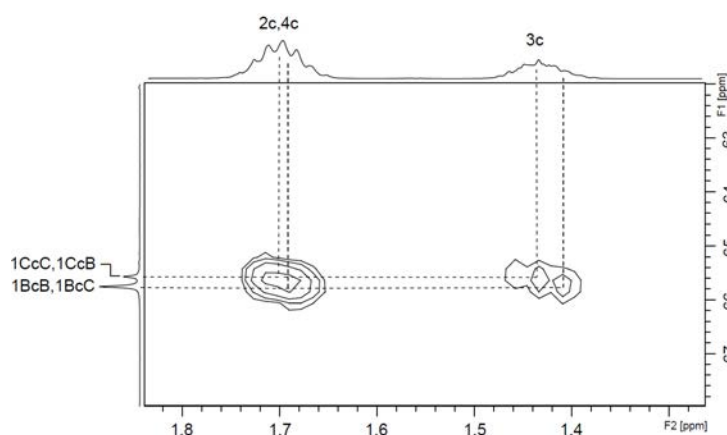


Figure 5 : Spectre RMN 2D HMBC du PCBA-50/50 (500 MHz ; CDCl_3 + ATFA, 2/1 vol/vol) (Région : 62-70 ppm)

Polyesteramides dérivés de l' ϵ -caprolactone et d'acides aminés naturels

Résumé

Ce mémoire traite de la synthèse et des propriétés thermiques et mécaniques de polyesteramides statistiques et quasi-alternés obtenus à partir de l' ϵ -caprolactone et d'acides aminés naturels (β -alanine, glycine et α -alanine). Les polyesteramides statistiques ont été obtenus par ouverture de cycle et polycondensation simultanée des deux monomères par une méthode monotope, tandis que les polyesteramides quasi-alternés ont été élaborés par polyesterification d'un dimère à extrémités hydroxy et ester, préalablement synthétisé par réaction entre ϵ -caprolactone et ester d'acide aminé. La structure et la microstructure de ces polyesteramides ont été étudiées par spectroscopiques IRTF et RMN 1D et 2D. Les polyesteramides obtenus en deux étapes présentent, comme attendu, une forte tendance à l'alternance, alors que ceux obtenus par synthèse monotope sont complètement statistiques. L'étude des propriétés thermiques par DSC et ATG montre que ces polyesteramides sont semi-cristallins et qu'ils présentent une meilleure stabilité thermique que celle de la poly(ϵ -caprolactone). Les polyesteramides statistiques contenant des fractions croissantes en β -alanine et supérieures ou égales à 50 mol-% présentent des valeurs de module d'Young et de contrainte à la rupture en traction croissantes et plus élevées que celles de la poly(ϵ -caprolactone). Les polyesteramides quasi-alternés présentent une cristallinité et des propriétés mécaniques nettement supérieures à celles de leurs homologues statistiques.

Mots-clés : Polyesteramides, ϵ -caprolactone, β -alanine, glycine, α -alanine, polycondensation, RMN, microstructure, propriétés mécaniques

Polyesteramides derived from ϵ -caprolactone et natural aminoacids

Abstract

This thesis reports on the synthesis and thermal and mechanical properties of random or quasi-alternating polyesteramides obtained from ϵ -caprolactone and natural aminoacids (β -alanine, glycine and α -alanine). The random polyesteramides were obtained by one-pot simultaneous ring-opening and polycondensation of the two monomers, while the alternating ones were prepared by polyesterification of hydroxy- and ester-terminated dimers, previously synthesized by reaction between ϵ -caprolactone and aminoacid esters. The structure and microstructure of these polyesteramides were studied by FTIR and 1D and 2D NMR spectroscopies. As expected, polyesteramides synthesized by the two-step method present a quasi-alternating structure, while those synthesized by the one-pot method are completely random. The study of their thermal properties by DSC and TGA shows that these polyesteramides are semi-crystalline and present a better thermal stability than poly(ϵ -caprolactone). For the random polyesteramides with β -alanine fractions greater than or equal to 50 mol-%, increasing β -alanine fractions leads to increasing Young's modulus and tensile strength, larger than those of poly(ϵ -caprolactone). The quasi-alternating polyesteramides exhibit thermal and mechanical properties well above than those of their random counterparts.

Keywords : Polyesteramides, ϵ -caprolactone, β -alanine, glycine, α -alanine, polycondensation, NMR, microstructure, mechanical properties